



Regulación molecular de la degeneración articular y los trastornos temporomandibulares

M^a Elena Sánchez Borrego
Departamento de Estomatología
Sevilla, 2017



Facultad de Odontología
Dpto. de Estomatología
C/ Avicena s/n
41009 Sevilla

D. José Enrique Solano Reina, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Ortodoncia de la Universidad de Sevilla y **D. Alejandro Iglesias Linares**, Doctor en Odontología y Profesor del Máster de Ortodoncia de la Universidad de Sevilla, CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por Dña. Elena Sánchez Borrego bajo el título *“Regulación molecular de la degeneración articular y los trastornos temporomandibulares”*, ha sido realizado bajo nuestra dirección como Tesis Doctoral.

Que el citado trabajo es original y cumple todos los requisitos éticos y formales, se ajusta con exactitud al método científico y es coherente con la trayectoria investigadora de su autora y con su proyecto de investigación.

Para que conste, a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Sevilla el día de 31 de Mayo de 2017.

Fdo. D. José Enrique Solano Reina

Fdo. D. Alejandro Iglesias Linares

*Al Profesor Enrique Solano Reina, por
su gran labor docente.*

*A Alejandro Iglesias Linares, por su dedicación, perseverancia,
compromiso y gran ayuda en la elaboración de este proyecto de investigación.*

A los profesores y alumnos del Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial.

A mis familiares y amigos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. EMBRIOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.....	6
1.2. DESCRIPCIÓN Y ANATOMÍA DE LA ATM	7
1.2.1. Descripción	7
1.2.2. Anatomía.....	8
1.3. PATOLOGÍA DE LA ATM	15
1.3.1. Definición y etiología de los trastornos de la ATM	16
1.3.2. Etiología de los trastornos degenerativos	19
1.3.3. Mecanismo de sobrecarga funcional	21
1.3.4. Comportamiento de las superficies articulares ante la carga.....	24
1.3.5. Osteoartrosis	26
1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS DTM.....	27
1.4.1. Criterios Diagnósticos para la Investigación de Trastornos Temporomandibulares (RDC/TMD)	28
1.4.2. Estudio Prospectivo de Evaluación y Riesgo del Dolor Orofacial.....	31
1.5. REGULACIÓN MOLECULAR A NIVEL DE LA ATM.....	33
1.5.1. Regulación molecular de los DTM	33
1.5.2 Regulación molecular del proceso degenerativo cartilaginoso	37
1.6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO POR IMAGEN.....	42
1.6.1. Diagnóstico clínico.....	42
1.6.2. Diagnóstico complementario por imagen.....	52
1.7. MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEGENERATIVOS DE LA ATM.....	55
1.8. INFLUENCIA GENÉTICA	57
1.8.1. Variaciones genéticas	57
1.8.2. Análisis de las variaciones genéticas.....	58
1.8.3. Relación de la genética con los desórdenes temporomandibulares.....	59
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	65
3. OBJETIVOS.....	66
3.1. OBJETIVOS GENERALES.....	66
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	66

4. MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO	67
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	67
4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	67
4.3.1. Sujetos	67
4.3.2. Tamaño muestral.....	68
4.3.3. Distribución muestral	69
4.4. VARIABLES ANALIZADAS	69
4.4.1. Variables diagnósticas pretratamiento ortodóncico.....	69
4.4.2. Variables diagnósticas y clínicas postratamiento ortodóncico	72
4.5. SELECCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA GENOTIPADO (<i>IL1B</i> , <i>IL1A</i> e <i>IL1RN</i>).....	74
4.5.1. Toma de muestras	74
4.5.2. Procesado de las muestras y determinación de los genotipos.....	74
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
4.6.1. Fiabilidad y precisión de las mediciones	75
4.6.2. Análisis de distribuciones, frecuencias y análisis estadístico inferencial	75
5. RESULTADOS	77
5.1. FIABILIDAD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO	77
5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	77
5.3. CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.	82
5.4. ASOCIACIÓN DE RIESGO DE PADECER TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES TRAS TRATAMIENTO ORTODÓNCICO Y FACTORES CLÍNICOS PRE-TRATAMIENTO	83
5.5. ASOCIACIÓN DE RIESGO DE PADECER TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES Y LA RELACIÓN CON EL PERFIL GENÉTICO DEL CANDIDATO A ORTODONCIA.....	85
6. DISCUSIÓN.....	87
7. CONCLUSIONES.....	95
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
9. ANEXOS	118

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EMBRIOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

El desarrollo de la mandíbula es precedido por el cartílago de Merckel que actúa como una guía cartilaginosa que no interviene en la osificación. En dicho cartílago aparecerán de forma lateral centros de osificación denominados osteonas. Hacia las seis semanas de vida intrauterina comienza el desarrollo intramembranoso de las osteonas y en la séptima semana la fusión de los arcos del cartílago de Merckel en la línea media de la mandíbula. El cartílago de Merckel contribuirá a formar el yunque y el martillo del oído medio, y sus residuos el ligamento esfenomaxilar. La mandíbula se desarrolla por medio de osificación intramembranosa a excepción de la cabeza y cuello del cóndilo, y la punta de la apófisis coronoides que lo hacen mediante la osificación endocondral. Las osteonas del maxilar inferior crecen y se fusionan con otras, aumentando así de tamaño a la vez que se desplaza hacia atrás en el cráneo. Aproximadamente hacia la décima semana de vida intrauterina se desarrolla un segmento cartilaginoso triangular por detrás del extremo del cuerpo maxilar que recibe el nombre de cartílago accesorio. Dos semanas más tarde, la apófisis coronoides forma otro cartílago semejante y cuneiforme. Ambos cartílagos accesorios serán destinados mediante osificación endocondral a constituir los extremos articulares del maxilar inferior (cóndilo y apófisis coronoides)¹. La articulación temporomandibular (ATM) humana se denomina “articulación secundaria”, ya que se forma sobre la articulación primaria y no a partir de ella. La fosa articular es la primera estructura en desarrollarse en el marco de la ATM reconociéndose entre la séptima u octava semana. Entre las semanas décima y undécima comienza su osificación al mismo tiempo que comienza el desarrollo de la eminencia. El cóndilo cartilaginoso inicial se desarrolla entre las semanas décima y undécima, a partir de la conglomeración de células del mesénquima lateralmente al cartílago de Merckel fusionándose con el cuerpo de la mandíbula mediante una osificación endocondral hacia apical¹. A partir de la decimoquinta semana los condrocitos están tan desarrollados que el cartílago muestra ya la estructura organizativa típica postnatal² y a partir de la vigésima semana prenatal solamente la parte superficial del proceso condilar está constituida por cartílago. Hacia las siete semanas y media se reconoce, como una densificación del mesénquima el disco interarticular. Entre las semanas decimonovena y

vigésima muestra ya su estructura fibrocartilaginosa típica. La cápsula articular se muestra entre las semanas novena y undécima como delgadas franjas alrededor de la que será la supuesta región articular siendo diecisiete semanas después perfectamente reconocible¹. Veintiséis semanas más tarde estará perfectamente diferenciada con todas su porciones celulares y sinoviales. En las semanas novena o décima el músculo pterigoideo externo es ya reconocible, con su porción superior insertada en el disco y en la cápsula, así como son su porción inferior insertada en el cóndilo. También hay fibras de los músculos masetero y temporal insertadas en el disco³. En la décima semana se organizan los primeros vasos sanguíneos alrededor de la articulación. El interior del disco es avascular mostrando pequeños vasos únicamente en su periferia⁴. Las ramas del nervio trigémino y del nervio auriculotemporal son claramente visibles en la duodécima semana⁵. Las abundantes inervaciones en el disco desaparecen, de manera que el disco postnatal ya no está inervado⁶.

Las cámaras articulares superior e inferior se constituyen mediante numerosas y pequeñas hendiduras en la densidad mesenquimatosa, de la que previamente se han formado cóndilo, disco y fosa. La hendidura articular inferior se forma aproximadamente en la décima semana antes de que lo haga la superior que, más adelante, la adelantará en su desarrollo. La porción central del disco se vuelve aún más delgada que las zonas periféricas lo cual conllevará a la adquisición final de su forma bicóncava. A partir de la decimocuarta semana, las cámaras articulares estarán completamente formadas¹.

1.2. DESCRIPCIÓN Y ANATOMÍA DE LA ATM

1.2.1. Descripción

La ATM es una articulación móvil, doble y simétrica entre el neurocráneo y el esplenocráneo. Se encuentra situada inmediatamente por delante del conducto auditivo externo y por debajo de la fosa craneal media, dónde una capa de tejido óseo poco robusta la separa de las envolturas meníngeas y circunvoluciones cerebrales del lóbulo temporal. Se trata de un articulación con ciertas peculiaridades que le confieren singularidad con respecto al resto de articulaciones móviles del cuerpo humano⁷. Por un lado, posee un cartílago articular diartrodial, de revestimiento o incrustación, que es

fibroso en lugar de hialino y que presenta posibilidad adaptativa frente a sobrecargas. Por otro, posee un aparato discal característico diferente a otros fibrocartílagos o meniscos intraarticulares. Por último cabe destacar que existe una estrechísima interrelación funcional entre las articulaciones de ambos lados.

Desde el punto de vista taxonómico, la ATM, es una doble diartrosis de Bichat de tipo condíleo⁷. En la ATM se describen: un par cinemático (las superficies articulares, un cierre del par cinemático, los medios de unión) y el aparato discal o disco intraarticular. Actualmente la ATM humana es considerada una articulación de carga durante la función masticatoria. Hasta 1980, sin embargo, este concepto era muy controvertido. Wilson⁸ describió que el fibrocartílago del cóndilo de la ATM tenía una consistencia más blanda que el cartílago hialino, y por lo tanto no se podría tratar de una articulación de carga. Hylander y Bays⁹ calcularon indirectamente la carga midiendo la tensión en la superficie ósea del cóndilo de la ATM en macacos mediante la colocación de escarapelas en el cuello condilar demostrando que la superficie ósea era, en efecto, una articulación de carga durante la función. Brehnan y colaboradores¹⁰ en 1981, y Boyd y colaboradores¹¹ en 1990 midieron la carga directamente en macacos empleando un transductor de fuerza de aluminio piezoeléctrico confirmando el hecho de que era una articulación de carga. Otros estudios analíticos y experimentales^{12,13} también han demostrado que la ATM humana es una articulación de carga. Aunque estos estudios manejan datos y realizan simulaciones a partir de datos obtenidos en cadáveres, han demostrado que los tejidos fibrocartilaginosos, incluyendo el disco y el cartílago articular, tienen importantes funciones en la distribución de la tensión.

1.2.2. Anatomía

1.2.2.1. Fosa glenoidea y eminencia articular

La porción temporal de la articulación se divide, de dorsal a ventral, en cuatro porciones funcionales: el proceso postglenoideo, la fosa glenoidea, la eminencia articular y el cenit de la eminencia. Dentro de las porciones articulares temporales, la protuberancia y la eminencia están, bajo condiciones fisiológicas, recubiertas por el denominado cartílago secundario. El cartílago secundario se forma solamente mediante cargas funcionales, y aparece antes del cuarto año de vida como consecuencia de la estimulación de células del periostio¹⁴. Si no existiese una carga funcional persistente las células del cartílago se diferenciarían en osteoblastos¹⁵. Por otra parte, la sobrecarga

reduciría el contenido intracelular en adenosín-monofosfato cíclico (AMP_c) que aumentaría el número de mitosis estimulando el proceso de osificación en relación con la proliferación cartilaginosa^{16,17}. El contenido en proteoglicanos en el cartílago se correlaciona con la capacidad de carga compresiva¹⁸. La hipótesis de que las estructuras de la articulación temporomandibular se sobrecargan por compresión durante la función está vigente desde hace varias décadas y apoyada por un gran número de exploraciones experimentales^{19,20}.

Las diferentes cargas también se reflejan en el hueso. El volumen óseo trabecular de las porciones temporales de la articulación en cóndilos alterados y erosionados es un 24% más elevado que el de cóndilos no alterados que ronda el 16%²¹.

1.2.2.2. Cóndilo mandibular

Existe una gran variabilidad en cuanto a la forma y tamaño del cóndilo mandibular²². Las dimensiones condilares no son constantes, ya que varían con la edad. Desde el momento del nacimiento hasta el estadio adulto las dimensiones condilares aumentan en dirección mediolateral aproximadamente de dos a dos veces y media, mientras que en el plano sagital varían en muy pocos grados. En el plano sagital, el cóndilo es claramente más convexo que en el plano frontal. Las porciones superficiales de la articulación están cubiertas por tejido conectivo denso con un número variable de condrocitos, proteoglicanos, fibras elásticas y fibras de oxitalan²³. Las características del cartílago fibroso vienen determinadas por la composición y distribución geométrica de las proteínas de su matriz extracelular²⁰.

El cartílago absorbe y dispersa las cargas compresivas y se caracteriza por una matriz con un alto contenido en agua y condroitín sulfato de alto peso molecular en una red de colágeno tipo II¹⁸. Una carga funcional menor de las superficies articulares provoca un aumento de colágeno tipo I y una reducción del colágeno tipo II²⁴. La interleuquina detiene la síntesis de la matriz por parte de los condrocitos, y el factor de crecimiento transformante β (TGF β) la induce²⁵. Las fibras de colágeno del cartílago fibroso están dirigidas esencialmente hacia sagital. Las principales funciones del cartílago superficial son, por un lado, permitir un deslizamiento sin fricción entre las estructuras articulares, y por otro, distribuir uniformemente las fuerzas compresivas en la articulación temporomandibular sobre el hueso subcondral. La hipermovilidad de la mandíbula conduce a un aumento de carga de las superficies articulares, incluso bajo fuerzas constantes. La medición de las alteraciones depende de la magnitud, la frecuencia, la

duración y la dirección de la carga²⁶. Los volúmenes óseo trabecular y óseo total de los cóndilos se ven significativamente aumentados en articulaciones con alteraciones erosivas, 21% y 54% respectivamente, con respecto a los cóndilos sin dichas alteraciones. Las alteraciones degenerativas están estrechamente relacionadas con las cargas no fisiológicas de las superficies articulares²¹.

La posición del cóndilo respecto a la eminencia es un tema de discusión controvertido desde hace años^{27,28}. Es de gran importancia la definición de la posición de los cóndilos que acompaña a la oclusión máxima en los tratamientos odontológicos complejos. Antiguamente la transferencia de la relación maxilar a un articulador se realizaba situando el cóndilo lo más dorsocranealmente posible para mejorar la reproductibilidad. Desde un punto de vista estrictamente estático, la posición del disco depende de la forma de la fosa, de la inclinación de la eminencia y de la forma del cóndilo. Por ello, en los años 70 se localizó el cóndilo en una posición geométricamente céntrica en la fosa²⁹. Teniendo en cuenta que las dimensiones de la denominada “hendidura articular” varían notablemente, ya sea en sentido sagital como transversal, el concepto de la coordinación anatómica no es aceptable y las técnicas radiológicas no son apropiadas para la determinación de una posición condilar terapéutica^{27,28}. Actualmente las definiciones tienen una orientación más encaminada hacia los conceptos funcionales. Se ha demostrado experimentalmente que las superficies articulares de la articulación temporomandibular reciben una carga de entre 5 a 20 N^{9,10}. En la oclusión habitual, estas fuerzas son absorbidas por los premolares y molares y por este motivo, los individuos desdentados pueden sufrir un aumento de la carga articular y de la adaptación regresiva. Con una capacidad de adaptación suficiente en la articulación no aparecen alteraciones degenerativas³⁰. La dirección de carga funcional está orientada hacia ventrocraneal, contra la eminencia articular. Una clara muestra de ello es la presencia en esta región, como consecuencia de la carga, de cartílago secundario en las superficies articulares. La posición del cóndilo respecto a la eminencia viene determinada finalmente por la actividad antagonista del sistema neuromuscular y no permite, desde el punto de vista funcional, ninguna posición límite.

1.2.2.3. Disco articular

Esta estructura fue descrita inicialmente como un tejido fibrocartilaginoso, siendo por el contrario, una estructura formada por bandas de fibras colágenas. Orban³¹ en 1957, lo describía como un “tejido conjuntivo denso” con semejanza a un ligamento con

fibras rectas y agrupadas en fascículos. Describió además la existencia de fibras elásticas aunque señaló su escasa cantidad. La organización y estructura del disco articular varía según la edad del paciente³².

El disco articular se divide en tres zonas según la función: parte anterior, parte intermedia y parte posterior. Las funciones principales del disco son el deslizamiento sin fricción y la amortiguación y distribución de las cargas³³. La parte extracelular del disco fibrocartilaginoso está formada esencialmente por de colágeno tipo I y tipo II²⁰. El recorrido de las fibras de colágeno en el disco sigue un modelo típico. En la parte intermedia, los racimos de fibras densas de colágeno tienen un recorrido sagital y se entrelazan en la parte anterior; en la parte posterior, finalmente forman fibras de recorrido transversal³³. Las fibras elásticas están presentes en todas las partes del disco, aunque en mayor número en la parte anterior y en la porción medial de la articulación³⁴. Una reducción del grosor del disco conduce a un aumento exponencial de la carga del disco. Con el aumento de la velocidad de carga, el disco se vuelve más “rígido”. El estrato inferior y la convexidad de la parte posterior estabilizan el disco sobre el cóndilo³⁵.

Por otra parte, han sido identificadas diferencias químicas entre el polo anterior y posterior del disco³⁶ mediante estudios cromatográficos. Se determinó la existencia de galactoaminoglicoles como el ácido condroitinsulfúrico y dermatan-sulfato y polisacáridos como el ácido hialurónico y heparán sulfato. Estas diferencias de composición y distribución de las fibras señalan la especificidad de las distintas áreas explicando la variabilidad encontrada en cuanto a resistencia a la presión y a las fuerzas que es capaz de soportar el disco articular.

En condiciones fisiológicas en la ATM la parte posterior del disco se encuentra sobre la porción craneal del cóndilo. En la denominada “posición céntrica del disco”, la parte intermedia, que es la parte más fina del disco, se sitúa entre el contorno ventrocraneal del cóndilo y la eminencia articular, lo que puede confirmarse mediante exámenes métricos y modelos matemáticos³⁷. La parte anterior está situada por delante del cóndilo. El disco está fijado en el polo interno y externo del cóndilo, sobre las fibras de colágeno de recorrido transversal de la parte anterior y posterior. La disposición anatómica permite al cóndilo una gran amplitud de recorrido durante los movimientos activos de la mandíbula. Por otra parte cabe destacar que bajo cargas compresivas, el disco tiene propiedades viscoelásticas. Su capacidad de recuperar la forma está reforzada por el recorrido de las fibras de colágeno. Las fibras elásticas en el disco

permiten la recuperación de la forma en caso de pérdida de tejido³⁸.

1.2.2.4. Zona bilaminar

Se define como zona bilaminar la porción dorsal de la articulación temporomandibular. Está formada por un estrato superior y un estrato inferior. Entre los dos se encuentra el plexo o rodilla vascular de la articulación temporomandibular con una gran cantidad de vasos, nervios y grasa. El estrato superior está formado por una dilatación de fibras elásticas de colágeno, grasa y vasos. El estrato inferior está formado por fibras rígidas de colágeno³⁹.

En la zona bilaminar las fibras de colágeno están organizadas dilatadamente y tienen un recorrido hacia sagital. Las fibras de ambos estratos irradian en la parte posterior y allí forman una red con las fibras transversales de la parte posterior y las fibras sagitales de la parte intermedia. En la zona bilaminar, las fibras elásticas muestran un diámetro mayor que en el disco y presentan una mayor concentración en el estrato superior. El estrato superior está sujeto dorsalmente al proceso glenoideo, al conducto auditivo óseo, a la parte cartilaginosa del conducto auditivo y al fascia de la glándula parótida. El estrato inferior se inserta en la parte posterior del cóndilo, por debajo de la superficie de fibrocartílago con la que se articula, y es el responsable de la estabilización del disco sobre el cóndilo. Solamente es posible una luxación anterior del disco cuando el colágeno predominante en el estrato inferior se dilata³³. El estrato superior es, en cambio, el responsable del movimiento retrocondíleo del disco articular particularmente en la fase de cierre, pero no tiene especial importancia en la aparición de luxaciones del disco. Esta circunstancia es de gran importancia para el diagnóstico y el tratamiento de las luxaciones de disco. Cuando se sufren sobrecargas dorsales o dorsocraneales continuadas en la zona bilaminar se produce una fibrosis y, en ocasiones, la formación de un pseudodisco⁴⁰.

1.2.2.5. Cápsula articular

Testut⁴¹ la describe como un manguito que rodea la articulación por dos circunferencias: una superior y otra inferior. Las porciones óseas de la articulación temporomandibular están envueltas por una fina capa fibrosa. En ella se pueden diferenciar una cápsula lateral, medial y dorsal, además de una cápsula ventral superior y una inferior en la porción ventral. Las cápsulas medial y lateral están reforzadas por ligamentos que llevan el mismo nombre. La sujeción del disco en estas zonas se efectúa

gracias a las estructuras capsulares. La cápsula ventral es capaz de soportar menos carga que las otras porciones capsulares porque en ella la estructura del tejido conectivo es menos densa. La inserción de la cápsula articular en el cóndilo resulta superficial y varía según la localización en altura. Las luxaciones anteriores del disco van acompañadas de una hiperextensión en el estrato inferior y de una distensión de la cápsula articular inferior ventral³³. La medición de dicha hiperextensión se correlaciona con la medida de las luxaciones anteriores. La cara interna de la cápsula está revestida por la membrana sinovial. Las células sinoviales forman el líquido sinovial que actúa como lubricante además de proporcionar nutrición al cartílago avascular de las superficies articulares. La irrigación de las superficies se realiza mediante dos mecanismos. Por un lado, los movimientos mandibulares trasladan el líquido de un área a otra y por otro, el cartílago puede almacenar el líquido sinovial en un diámetro limitado. De esta manera, ante presiones, el líquido sinovial es expulsado manteniendo una mínima fricción en la articulación a pesar de las cargas estáticas y dinámicas. Otra función importante de la cápsula articular es la propiocepción. Se diferencian principalmente cuatro tipos de receptores⁴²: los mecanorreceptores de Ruffini (tipo I), los corpúsculos de Pacini (tipo II), los órganos tendinosos de Golgi (tipo III) y las terminaciones libres (tipo IV). Los receptores tipo I presentan un umbral bajo, se adaptan lentamente, conducen información de la postura y actúan inhibiendo los reflejos de los músculos inhibidores. Los de tipo II poseen también un umbral bajo, se adaptan rápidamente y conducen información sobre movimientos. Los de tipo III tiene un umbral elevado y se adaptan lentamente, mientras que los de tipo IV son los responsables de la percepción sensitiva del dolor⁴².

1.2.2.6. Ligamentos mandibulares

Las funciones principales de los ligamentos mandibulares son la estabilización, guía y limitación del movimiento. La acción más importante, bajo aspectos funcionales, es la limitación del movimiento. Existen distintas creencias en torno al número y nomenclatura de los ligamentos mandibulares⁴³. Se describen de cinco a seis ligamentos: lateral, estilomandibular, esfenomandibular, discomalar (ligamento de Pinto) y ligamento de Tanaka. En ocasiones se incluyen las fibras de inserción del disco del cóndilo como bandas colaterales laterales y mediales del disco, lo que no tiene sentido desde el punto de vista funcional. El ligamento lateral o ligamento

temporomandibular está formado por dos porciones: una porción profunda, con un recorrido más horizontal y una porción superficial más vertical. La porción horizontal limita la retrusión, así como la laterotrusión y , de esta manera, protege de traumatismos la sensible zona bilaminar⁹. La porción vertical del ligamento lateral detiene la apertura bucal. Las porciones superficiales del ligamento lateral contienen órganos tendinosos de Golgi. Estas terminaciones nerviosas son muy importantes para el control neuromuscular de los movimientos mandibulares⁴³. La anestesia de la zona articular lateral permite aumentar de un 10-15% la apertura bucal⁴⁴. El ligamento estilomandibular es una parte de la fascia profunda del cuello y recorre desde el proceso estiloideo hasta el margen posterior del ángulo de la mandíbula, y su porción mayor se irradia en la fascia del músculo pterigideo medial. Mientras el ligamento estilomandibular está en tensión durante la apertura bucal, evita movimientos protrusivos y medioprotrusiones. También debe impedir la rotación craneal excesiva de la mandíbula, por lo que, en ocasiones, produce molestias en los pacientes con una clara reducción de la dimensión vertical. El ligamento esfenomandibular presenta un origen único en la apófisis espinosa del esfenoides, solamente en un tercio de los pacientes. En la mayoría se inserta también en la cápsula articular medial, en la fisura petrotimpánica o en el ligamento malar anterior. Con su inserción en la línula mandibular, el ligamento esfenomandibular impide los movimientos de protrusión y mediotrusión así como la apertura bucal pasiva. En relación con la fisiología del movimiento, el significado del ligamento esfenomandibular es escaso en comparación con los ligamentos anteriormente nombrados, lo que se demuestra por la falta de sintomatología clínica asociada. El ligamento discomalar o ligamento de Pinto consiste en una unión entre el malar y la cápsula articular medial. El ligamento aislado sólo está presente en el 29% de las articulaciones temporomandibulares. El ligamento de Tanaka presenta un refuerzo alargado de la cápsula medial semejante al ligamento lateral⁴⁵.

1.2.2.7. Vascularización e inervación de la ATM

La vascularización de la ATM corre a cargo principalmente de la arteria maxilar y de la arteria temporal superficial (rama de la carótida externa)⁴⁶. El cóndilo está irrigado por el entramado arterial que le rodea y por la arteria alveolar inferior. El flujo venoso lo aporta la vena temporal superficial y del plexo maxilar y pterigoideo. La articulación está inervada por los nervios auriculotemporal, masetero y temporal. La propiocepción es debida a cuatro tipos de receptores: los mecanoreceptores de Ruffini

(tipo I), los corpúsculos de Pacini (tipo II), los órganos tendinosos de Golgi (tipo III) y las terminaciones libres (tipo IV). Todos estos receptores están localizados en la cápsula articular, en el ligamento lateral y en la zona bilaminar con el plexo vascular articular. La porción medial de la cápsula muestra pocos receptores del dolor (tipo IV)⁴².

La inervación simpática de la ATM corre a cargo del ganglio cervical superior. Las neuronas con neuropéptidos CGRP (péptidos relacionados con genes de la calcitonina) y SP (sustancia P), presentes en el sistema sensitivo nervioso, se encuentran esencialmente en la cápsula articular anterior⁴⁷. Las fibras simpáticas, con neuropéptidos A (NPA), Y (NPY) o VIP (péptido intestinal vasoactivo), se localizan en mayor medida en la porción auricular posterior. La relación entre las fibras nerviosas simpáticas y las sensoriales es de aproximadamente 3:1. Las neuronas simpáticas permiten principalmente el control vasomotor permitiendo, a su vez, la regulación óptima del volumen sanguíneo en el plexo vascular articular durante los movimientos condíleos excursivos e incursivos. Junto a la acción vasomotora, existen referencias de que el sistema nervioso simpático juega un papel en la percepción del dolor⁴⁸. Tanto NPA como SP tienen una acción de liberación de prostaglandinas (PG), las cuales aumentan la sensibilidad de los receptores de dolor⁴⁹.

1.3. PATOLOGÍA DE LA ATM

Los trastornos de la ATM se caracterizan por la existencia de anomalías estructurales y/o posicionales intraarticulares. Estudios publicados en la década de los 90 mostraron tasas de prevalencia que van desde el 16% al 59% de pacientes con algún tipo de patología sintomatológica y del 33% al 86% de pacientes con presencia de signos clínicos evidentes de anomalías articulares. No obstante, solo desde el 3% al 7% de la población adulta ha buscado atención para el dolor de la ATM y su disfunción⁵⁰. Se ha observado que hasta un 70% de las personas con trastornos de la ATM padecen de desplazamientos del disco articular, recibiendo la denominación de alteraciones internas de la ATM⁵¹.

La patología más frecuente a nivel de la ATM es la enfermedad articular degenerativa, también conocida como osteoartritis o osteoartrosis. Se ha llegado a determinar que entre los individuos con algún trastorno de la ATM, el 11% tenían síntomas de osteoartrosis a nivel de la ATM (OA-ATM)⁵². Un estudio epidemiológico, mostró que

en el 35% de las ATM de los individuos asintomáticos se observaba un mínimo aplanamiento del cóndilo y/o de la eminencia⁵³; no detectándose en ellos cambios óseos más avanzados, por lo que se concluyó que un mínimo de aplanamiento carecía probablemente de importancia clínica. Sin embargo, una vez iniciado el proceso degenerativo en la ATM, las OA-ATM pueden llegar a tener gran importancia pudiendo dar lugar a una gran variedad de deformidades morfológicas y funcionales⁵⁴.

1.3.1. Definición y etiología de los trastornos de la ATM

La patología específica de la ATM comprende todos los trastornos que tienen lugar en esta articulación como consecuencia de sus particularidades morfológicas, estructurales y funcionales que la diferencian del resto de diartrosis. Por otro lado, la patología inespecífica está constituida por todas aquellas afecciones con representación, en principio, análoga en el resto del sistema articular, como puede ser la patología tumoral, infecciosa, degenerativa, inflamatoria, traumática, entre otras⁷.

Los trastornos temporomandibulares constituyen un abigarrado cortejo de signos y síntomas originados y localizados en diferentes elementos del aparato estomatognático, que por su cercanía con otros órganos y estructuras anatómicas, pueden recordar o simular a cuadros patológicos de otras especialidades médicas y conducir, por ello, con cierta frecuencia a errores diagnósticos. Estos trastornos suelen manifestarse clínicamente por una tríada sintomática, conocida como síndrome que consiste en dolor de los músculos masticatorios y/o articular, ruidos articulares durante la cinética mandibular y limitación de los movimientos articulares⁵⁵. Acompañando a esta triada e inducidas por ella, podemos encontrar una serie de manifestaciones menores o a distancia que configuran el cuadro de lo que se podría denominar “complicación diagnóstica”. Dentro de estas complicaciones diagnósticas cabe señalar acúfenos, hipoacusia, otalgia, dolor referido en áreas sinusales, urencias faríngeas y linguales, vértigos y mareos, cefaleas (frontales y temporales, uni o bilaterales), prosopalgias, rigidez cervical, cervicalgia, entre otros. Por todos estos motivos, no es de extrañar, que los pacientes afectados de desórdenes temporomandibulares suelen recurrir a varios especialistas (neurólogos, psiquiatras, reumatólogos, traumatólogos, entre otros) antes de encontrar el diagnóstico preciso y un tratamiento eficaz para su sintomatología.

Desde el punto de vista de clínico y social, los trastornos temporomandibulares revisten una gran importancia dada su alta prevalencia e incidencia, su similitud con otras patologías, su relativo coste social y su frecuencia omisión diagnóstica.

Los desórdenes, trastornos o desarreglos internos de la ATM afectan, según distintos autores, a más del 70% de los pacientes con problemas en esta articulación.⁵⁶ Pueden definirse como una relación inadecuada entre el menisco, el cóndilo, la cavidad glenoidea y la raíz transversa del arco cigomático, resultante de una alteración entre las uniones entre ellos que permite al disco adoptar una posición anormal. Por este motivo el disco sufre una dislocación o desplazamiento que, teóricamente, puede ser anterior, posterior, lateral, medial o combinaciones entre ellos.

La artrosis es un trastorno degenerativo que constituye la enfermedad más común de la ATM. Se ha relacionado con su etiología con sobrecarga, envejecimiento, estilo de vida y factores genéticos. Puede afectar a una de las ATM o a ambas simultáneamente. Los signos y síntomas se ven incrementados con la edad. A diferencia de la artritis reumatoide, la artrosis de la articulación temporomandibular tiene un origen no inflamatorio. El proceso patológico se caracteriza por el deterioro y la abrasión del cartílago articular y por el engrosamiento local y la remodelación del hueso subyacente⁵⁴. Estos cambios con frecuencia están acompañados por la superposición de cambios inflamatorios secundarios. Por lo tanto, la osteoartrosis mecánicamente inducida puede ser denominada mejor osteoartrosis de la ATM.

Las alteraciones internas de la ATM se definen como una relación posicional anormal del disco con respecto al cóndilo mandibular y la eminencia articular. Wilkes⁵⁷ estableció cinco etapas basadas en criterios clínicos y evaluación de imágenes. En la primera etapa, en la exploración clínica el paciente refería dolor con clic mandibular sin restricción del movimiento mandibular. Cuando en la imagen, el disco está desplazado ligeramente hacía delante en el momento de la apertura, aunque se reduce en el momento de máxima apertura (con “reducción” nos referimos al deslizamiento que realiza el disco hacía atrás para alcanzar una posición anatómica “normal” durante la apertura bucal, produciendo un audible sonido de clic), y los contornos óseos aparecen normales. En la segunda etapa, el paciente refiere ocasionales quejas de dolor al clic, bloqueo intermitente y dolores de cabeza. Cuando observamos las imágenes, el disco aparece ligeramente deformado y desplazado hacia delante en el momento de máxima apertura, pero aún existe reducción en el momento de máxima apertura. En la etapa tercera, clínicamente existe dolor y sensibilidad articular con elevada frecuencia,

dolores de cabeza, bloqueos y restricción de un rango de movimientos mandibulares además de dolor a la masticación. En las imágenes, encontramos desplazamiento anterior del disco junto a un moderado engrosamiento. Existe reducción del disco en las fases iniciales de la tercera etapa pero con el tiempo progresa a la no reducción (por ejemplo bloqueo) en la apertura en las fases finales de la etapa. Los contornos óseos permanecen con una apariencia normal. En el momento de máxima apertura, el disco es sometido a deformidad, debido a que el cóndilo empuja al disco hacia delante y hacia abajo. Estudios recientes, empleando resonancia nuclear magnética individual con proyecciones oblicuo-axiales, han mostrado que en la mayoría de los desplazamientos anteriores del disco existía desplazamiento lateral⁵⁸. Series de estudios experimentales con inducción quirúrgica del desplazamiento anterior del disco en conejos mostraron que el desplazamiento del disco desembocaba en cambios degenerativos en el cartílago articular⁵⁹. Por el contrario, según algunos autores, la apariencia radiográfica asociada a la degeneración articular con desplazamiento del disco sugiere que el proceso degenerativo puede ser un factor predisponente para el desplazamiento del disco⁶⁰. Por otra parte, estudios realizados en cadáveres⁶¹, estudios clínicos⁶² y estudios de imagen en base a resonancia magnética⁶³ han demostrado que el desplazamiento del disco es un hallazgo común en individuos asintomáticos. En la cuarta etapa, el paciente suele referir dolor crónico, dolor de cabeza y movimiento mandibular restringido. En las imágenes hallamos un considerable engrosamiento del disco que además se encuentra anteriormente desplazado y no se reduce en el momento de la apertura comenzando a ser evidentes los contornos anormales en las superficies del cóndilo y la eminencia articular. En la cuarta etapa, clínicamente, los pacientes experimentan dolor, crepitación y dolor asociado a la función mandibular. En las imágenes, encontramos que el disco se encuentra extremadamente deformado y anteriormente desplazado sin reducción, siendo visibles los cambios degenerativos en los componentes óseos de la articulación. El proceso de la enfermedad está caracterizado por el deterioro y abrasión del cartílago articular y de las superficies del disco, teniendo lugar, simultáneamente acontecimientos de engrosamiento y remodelación del hueso subyacente. Por todo ello, la osteoartrosis puede ser considerada un camino final común a varias condiciones articulares, incluyendo desordenes del desarrollo, inflamatorios, endocrinos, metabólicos y biomecánicos⁵⁴.

1.3.2. Etiología de los trastornos degenerativos

El aumento de carga en la ATM puede estimular su remodelación por medio de un incremento en la síntesis de la matriz extracelular⁶⁴. Esta remodelación es una respuesta biológica esencial ante las exigencias funcionales normales, garantizando la homeostasis de la forma de la articulación, su función y las relaciones oclusales. Arnett y colaboradores⁶⁵, propusieron una teoría en relación a la fisiopatología de los cambios degenerativos considerándolos el resultado de la remodelación articular disfuncional acontecido tras una disminución de la capacidad adaptativa de las estructuras articulares o consecuentes a un excesivo o sostenido estrés físico en las estructuras de la ATM que finalmente excedían la capacidad de adaptación normal de la articulación.

El primer factor a tener en cuenta es la capacidad de adaptación del huésped, la cual está asociada con las condiciones generales del mismo. Otros factores como la edad avanzada, las enfermedades sistémicas y los factores hormonales pueden definir la capacidad de adaptación individual de la ATM. Estos factores pueden contribuir a la remodelación disfuncional de la ATM, incluso cuando el estrés biomecánico se encuentra presente dentro un rango fisiológico normal. La edad es, claramente, un factor predisponente debido a que tanto la frecuencia y la severidad de la enfermedad parecen incrementarse con el envejecimiento. Un ejemplo puede ser el contenido en calcio presente en el disco interarticular humano, el cual aumenta progresivamente con la edad⁶⁶. Este incremento en la calcificación puede ser debido al envejecimiento como tal, o como consecuencia de los cambios mecánicos ocasionados por el estrés. En consecuencia, puede deducirse que las propiedades del material del disco pueden estar también relacionadas con la edad⁶⁷. Por lo tanto, con el paso de los años el disco se vuelve más rígido y frágil en su naturaleza reduciendo su capacidad de reacción ante la sobrecarga. Los cartílagos articulares también pueden cambiar con el envejecimiento. El peso molecular de ácido hialurónico en cartílago articular humano disminuye de 2000 a 300 kDa entre las edades comprendidas entre los 2,5 y 86 años⁶⁸. El ácido hialurónico en el cartílago articular es esencial para mantener su viscosidad y cualquier disminución de dicho peso molecular puede conducir a la reducción de las propiedades biológicas y estructurales en el cartílago.

Las enfermedades sistémicas también pueden influir en el metabolismo del fibrocartílago pudiendo afectar a la capacidad de adaptación de la ATM. Entre estas enfermedades podemos incluir enfermedades autoinmunes, trastornos endocrinos,

trastornos nutricionales, enfermedades metabólicas y enfermedades infecciosas. Los factores hormonales pueden también tener una importante influencia en la remodelación del cóndilo mandibular. En estos casos, los trastornos degenerativos de la ATM pueden ser el resultado de una enfermedad sistémica.

Los factores mecánicos pueden también ocasionar cambios en la estructura de la ATM. A pesar de la capacidad adaptativa del huésped, una excesiva o desequilibrada carga mecánica en la ATM puede provocar una sobrecarga en los tejidos articulares desembocando en la aparición y progresión de la OA-ATM. Además, las alteraciones internas de la ATM pueden ser inducidas por excesivo estrés o desequilibrio en la ATM. En una revisión de la literatura sobre los factores mecánicos etiológicos en las alteraciones internas de la ATM y OA, se concluyó que los traumatismos, parafunciones, la inestabilidad oclusal, sobrecarga funcional y el aumento de la fricción articular juegan un papel decisivo en este proceso⁶⁹. Estos factores pueden tener lugar de una manera aislada o pueden ser coexistentes, interdependientes o estar interrelacionados.

Por otro lado, los macrotraumas en el área condilar pueden causar degeneración del cartílago articular y la liberación de mediadores del dolor e inflamación. El macrotrauma ha sido descrito como responsable de alterar las propiedades mecánicas del disco y de provocar fatiga mecánica en el mismo⁷⁰. Además, puede causar la degradación del cartílago y la producción de mediadores del dolor e inflamación. En relación con macrotraumas, parece que las alteraciones de la ATM tuvieron lugar tiempo después de la aparición del macrotrauma conduciendo a una reabsorción progresiva y deformación condilar⁶⁵. Sin embargo, se indentificó que sólo cerca de un tercio de los individuos con cambios degenerativos en la ATM había sufrido algún trauma previo de cabeza y cuello⁷¹. Se desconoce el mecanismo de retraso en la reabsorción y deformación condilar secundarios a algunos macrotraumas pero es importante que los clínicos reconozcan su importancia etiológica, llevando a cabo evaluaciones a largo plazo de la forma y función de la ATM tras un macrotrauma.

La parafunción puede producir una compresión anormal y las fuerzas de cizalla son capaces de iniciar el desplazamiento de disco además de los cambios degenerativos en cóndilo y la eminencia articular⁷². La hiperactividad parafuncional del músculo pterigoideo lateral ha sido considerada, por algunos autores, como la responsable del dolor muscular masticatorio⁷³. La zona superior del músculo pterigoideo lateral se une a

la cápsula articular de la ATM y directamente o indirectamente al disco articular, por lo que se ha hipotetizado que la disfunción de este músculo puede conducir a alteraciones internas de la ATM y procesos degenerativos como la OA⁷⁴.

La sobrecarga funcional y un aumento en la fricción de la articulación pueden actuar conjuntamente como factores etiológicos de alteraciones internas de la ATM y OA.

1.3.3. Mecanismo de sobrecarga funcional

Algunos autores sugieren que la sobrecarga funcional posterior a un microtrauma es un factor crucial para los trastornos internos de ATM y OA. Milam y colaboradores⁷⁵ propusieron el modelo de la lesión mecánica directa y la hipoxia/reperfusión, sugiriendo que el estrés oxidativo resulta en la acumulación de radicales libres que dañan los tejidos articulares de la ATM. Varios estudios han demostrado la presencia de radicales de especies reactivas del oxígeno en el líquido sinovial de individuos con enfermedades de la ATM^{76,77}.

En las células condrocíticas del cartílago articular, la sobrecarga funcional estimula la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs)-13 y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) induciendo simultáneamente una disminución en la expresión del inhibidor tisular de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) -1. Estos cambios inducidos mediante tensión cíclica son los opuestos a los ocasionados mediante un aumento de presión cíclica hidrostática⁷⁴. La expresión de VEGF en el cartílago osteoartróico parece aumentar progresivamente con la aplicación de sobrecarga mecánica. Además, la inducción de VEGF por mediación de los condrocitos como consecuencia de la sobrecarga mecánica se ha vinculado a la activación del factor de transcripción inducible por la hipoxia-1. Recientemente, Tanaka y colaboradores⁷⁸ determinaron que en el cartílago articular mandibular en ATM con OA inducida mecánicamente se observaba una expresión elevada de VEGF. El VEGF regula la producción de MMPs y TIMPs, moléculas que se encuentran entre las responsables de llevar a cabo la remodelación de la matriz extracelular⁷⁹. La reducción de TIMPs y el aumento de MMPs resulta en un desequilibrio en el volumen de los componentes de la matriz extracelular, colágeno y proteoglicanos, que se degradan más rápidamente de lo que se forman. La pérdida de equilibrio inclina la balanza hacia una mayor degradación de la matriz extracelular que da como resultado la destrucción del cartílago⁷⁹.

Del mismo modo, la expresión de VEGF aparece sobreinducida en los tejidos sinoviales⁸⁰ y en el disco de la ATM⁸¹ en situaciones clínicas de alteraciones internas de ATM. Esto sugiere que la expresión de VEGF está involucrada en el desarrollo de cambios inflamatorios en la ATM como una reacción frente a las citoquinas. El aumento de la expresión de VEGF en los tejidos articulares podría conducir a un aumento de VEGF también en el líquido sinovial de las personas sintomáticas con alteraciones internas de la ATM⁸². En consecuencia, la sobrecarga mecánica induce al factor de transcripción inducible por hipoxia-1(HIF-1), y posteriormente a VEGF, generando la activación de los condrocitos de una manera autocrina mediada por las MMPs y la reducción de TIMPs⁸³. Esto implicaría que VEGF es probablemente inducido en los condrocitos por sobrecarga mecánica, favoreciendo la hipoxia y mediando los procesos destructivos asociados con la osteoartritis como un factor autocrino⁸³.

Por otra parte, en el cartílago condíleo de la ATM con OA, el número de los vasos sanguíneos y osteoclastos se incrementa notablemente en el área subyacente a la capa de células hipertróficas. En estas zonas son detectables condrocitos expresando VEGF⁷⁸. VEGF desempeña un papel importante no sólo en el reclutamiento de células endoteliales, sino también en el reclutamiento de osteoclastos, además de poseer una importante función de superposición en el apoyo de reabsorción ósea osteoclástica. De todo ello, se puede deducir que el aumento de osteoclastos estimulados por VEGF puede inducir la destrucción del cartílago, facilitando la invasión vascular en el cartílago condíleo⁸⁴.

La sobrecarga, además, provoca un colapso en la lubricación de la articulación como resultado de la degradación del ácido hialurónico por mediación de radicales libres⁸⁵. Ante una situación de sobrecarga la presión intraarticular aumenta y cuando supera a la presión de perfusión capilar, causa hipoxia temporal, la cual es corregida por reoxigenación en el cese de la degradación por la sobrecarga. Ha sido evidenciado que el ciclo de hipoxia-reperfusión libera no enzimáticamente radicales de especies reactivas de oxígeno⁸⁶. Entre otros efectos, los radicales de especies reactivas del oxígeno en las articulaciones sinoviales inhiben la biosíntesis y degradación de ácido hialurónico, causando ambos una marcada reducción en la viscosidad del líquido sinovial⁸⁶.

En ATM sanas, el coeficiente de fricción entre las superficies del cartílago puede considerarse prácticamente cero gracias a la presencia del líquido sinovial⁸⁷. Sin

embargo, tras la existencia de abrasiones experimentales en el cartílago articular comparables a las existentes en ATM con OA, el coeficiente de fricción detectado era 3,5 veces mayor que en la articulación intacta⁸⁸. A medida que aumenta el coeficiente de fricción, las tensiones de distorsión entre las superficies articulares así como las existentes entre el disco y el cartílago articular comienzan a ser mayores. La tensión en cizalla puede causar fatiga, daños y deformaciones irreversibles en los tejidos de la ATM, iniciando alteraciones internas de la ATM y procesos degenerativos como la OA⁷⁰.

Es probable que la degradación del ácido hialurónico tenga lugar en las articulaciones debido a la coagregación anómala de la cadena del ácido hialurónico mediada por radicales libres o la biosíntesis anormal de ácido hialurónico por células sinoviales tipo B⁸⁹. Los radicales libres rápidamente despolimerizan al ácido hialurónico *in vitro*, lo que puede implicar que exista una degradación del ácido hialurónico *in vivo* de un modo análogo. Además, la degradación del ácido hialurónico puede suponer una mayor facilidad para la expresión de MMPs, conllevando a la destrucción del cartílago. Desde que se demostró que el líquido sinovial no inflamatorio de las articulaciones sanas no contiene actividad hialuronidasa positiva, los radicales de especies reactivas de oxígeno son considerados como la causa de la despolarización del ácido hialurónico⁸⁹.

El proceso de regulación en la producción de ácido hialurónico también está controlado por diversas citoquinas, incluyendo la interleuquina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de crecimiento transformante- β tipo 1 (TGF- β 1). Tanimoto y cols⁹⁰, demostraron, usando células sinoviales de revestimiento de ATM de conejo, que TGF β 1 mejora la expresión del ácido hialurónico sintasa-2 mRNA en los fibroblastos de la membrana sinovial de la ATM y puede contribuir a la producción de ácido hialurónico de alto peso molecular en el líquido de la articulación. Han sido detectadas varias citoquinas pro-inflamatorias en el líquido sinovial en individuos con alteraciones internas de la ATM⁹¹. De estas citoquinas, el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), la interleuquina-1(IL-1) y la interleuquina-6 (IL-6), producidas principalmente por macrófagos estimulados, juegan un papel crucial en la patogenia de la artritis reumatoide y de la OA. Su participación consiste en la aceleración y progresión del proceso de degradación del cartílago, promoviendo la reabsorción ósea a través de la diferenciación y activación de los osteoclastos⁹². Una concentración significativamente alta de interleuquina-6 se asoció con sinovitis severas, aunque incluso en ATM asintomáticas se detectaron interleuquina-1 β e interleuquina-

6⁹³. La interleuquina-10 también ha sido citado como factor importante para conseguir prevenir y revertir la degradación del cartílago en la artritis reumatoide⁹⁴. La interleuquina-10 fue detectada también en líquido sinovial de individuos con alteraciones internas de la ATM⁹¹. Estos hallazgos sugieren que la presencia de citoquinas en líquido sinovial podría ser la responsable de la progresión y regulación de los cambios degenerativos en la ATM.

1.3.4. Comportamiento de las superficies articulares ante la carga

La fuerza muscular resultante en el sistema masticatorio se dirige hacia la zona ventrocraneal donde se encuentran las superficies articulares funcionales constituidas por el disco articular y por las partes articulares de cartílago fibroso del hueso temporal y de la apófisis condilar⁹⁵. Los proteoglucanos del cartílago fibroso son los responsables de la resistencia del disco a la compresión³⁶. Una disminución en el contenido de proteoglicanos repercute en el comportamiento de la compresión del cartílago, pero sin embargo no afecta negativamente a las propiedades de fricción⁹⁶. Gracias a la capacidad de deformación de las superficies articulares los picos de carga son amortiguados y distribuidos además de facilitar la lubricación de las superficies articulares para minimizar la fricción. La adecuación de las superficies articulares desempeñan un papel decisivo para la lubricación⁹⁷. El coeficiente de fricción de una articulación sana es de 0,007. Mediante el lavado podemos multiplicarlo por 3 y mediante la aplicación de ácido hialurónico reducirlo a la mitad⁹⁸.

Las superficies articulares bajo carga se deforman. En cuanto a su frecuencia, las alteraciones de las superficies articulares aparecen de 6 a 8 veces más en mujeres que en hombres⁹⁹ lo cual podría ser la consecuencia de una menor capacidad de adaptación por parte de las mujeres o por soportar los hombres unos estímulos y cargas más fuertes. La cantidad y extensión de las alteraciones dependerán de la amplitud, la frecuencia y la duración de la fuerza aplicada. Por otra parte, los movimientos reducen los efectos deformantes, mientras que, las limitaciones del movimiento los refuerzan. Ante estas condiciones, siempre que la capacidad de adaptación del tejido no se sobrepase, las estructuras condilares y temporales de las superficies articulares podrán adaptarse. Por el contrario, si se sobrepasa dicha capacidad de adaptación, se producirán alteraciones degenerativas de las superficies articulares. La capacidad de adaptación progresiva y regresiva de las partes óseas de la articulación persiste durante toda la vida. Existen

evidencias de la producción de signos claros de adaptación en el cóndilo del aproximadamente 23 % de los pacientes adultos tras intervenciones mono o bimaxilares¹⁰⁰. También de adaptaciones de cóndilo y fosa en más de la mitad de las articulaciones de pacientes que han recibido tratamientos de osteogénesis mediante distracción ósea en la mandíbula¹⁰¹. Sin embargo, el disco no es capaz de conseguir una adaptación celular, y como consecuencia de ello las cargas en el disco se traducen siempre en deformaciones reversibles (elásticas) o irreversibles (plásticas).

Desde el punto de vista histológico, las cargas funcionales y ligeramente elevadas de las superficies articulares producen un engrosamiento del cartílago de las superficies articulares. Un aumento mayor de las cargas impide el intercambio de fluídos, incrementa las alteraciones tróficas y produce una degeneración tisular marcada. De esta manera, una carga de corta duración (< 2 min) del cartílago articular reduce el coeficiente de fricción. Por el contrario, una carga de mayor duración, como por ejemplo, 45 min multiplica la fricción por cinco. Las cargas cíclicas de corta duración hacen que el cartílago tenga un alto contenido en agua y que sea escasa la fricción¹⁰².

Las atriciones oclusales y el grosor del contorno de la cortical en las radiografías no permiten una deducción fiable sobre el grosor real de las superficies articulares¹⁰³. Por ello, solo podremos calificar como no invasivos a los estadios de adaptación regresiva de las superficies articulares clínicamente (compresión dinámica y traslaciones dinámicas hacia lateral y medial), y no mediante técnicas de diagnóstico por imagen.

Las adaptaciones regresivas de las superficies articulares funcionales se correlacionan estrechamente con las crepitaciones. Estudios controlados señalan las crepitaciones como un signo clínico fiable de una osteoartritis manifiesta¹⁰⁴.

En ocasiones, una superficie articular degenerativa puede ser también dolorosa. Podemos descartar al disco como causante del dolor, ya que a pesar de estar provisto de numerosas terminaciones nerviosas en la vigésima semana del desarrollo embrionario tras el nacimiento ya no se observan estructuras inervadas⁶. Tampoco las partes articulares del hueso temporal y del cóndilo producirán dolor mientras que continúen estando cubiertas por cartílago. Se ha demostrado que de no existir cartílago en estas estructuras quedaría expuesto el hueso subcondral, provocando que los nociceptores transmitan las sensaciones de dolor¹⁰⁵.

1.3.5. Osteoartrosis

Las condiciones artríticas de la ATM pueden ser clasificadas como tipos de baja inflamación o alta inflamación. El término "osteoartritis" clásicamente se ha definido como una condición artrítica de baja condición inflamatoria sin presencia de dolor, primaria o secundaria al trauma u otras situaciones de sobrecarga aguda o crónica, caracterizadas por la erosión del cartílago articular, el cual se convierte en suave, desgastado y fino, resultando una eburnación del hueso subcondral y producida como consecuencia de los osteofitos marginales. Mientras tanto, el término "osteoartrosis", que es un sinónimo para "osteoartritis" en la literatura médica ortopédica, recientemente ha llegado a identificarse en la literatura relacionada con la ATM con cualquier condición artrítica no inflamatoria que provoca cambios degenerativos similares a los de que tienen lugar en la "osteoartritis". Sin embargo, en la literatura relacionada con la ATM, "osteoartrosis" ha llegado a identificarse con la adaptación infructuosa de la ATM a las fuerzas mecánicas impuestas con consecuencias como trastornos en el disco o interferencia⁶⁹. Dado que la etiología, patología y manejos básicos involucrados son los mismos, los términos "osteoartritis" y "osteoartrosis" actualmente se utilizan de modo indistinto en la literatura científica especializada⁶⁹.

Las condiciones artríticas de baja inflamación comienzan en la matriz de la superficie articular de la articulación con el hueso subcondilar y cápsula secundariamente involucrados. Los clásicos tipos de artritis de baja inflamación son (1) la enfermedad degenerativa articular o artritis primaria, producida por degeneración intrínseca del cartílago articular, normalmente como resultado de la carga funcional relacionada con la edad y (2) la artritis postraumática. A pesar de que estas condiciones artríticas de baja inflamación suelen comprometer con cierta frecuencia a la ATM, rara vez requieren intervención quirúrgica invasiva si se tratan adecuadamente en sus primeras etapas. Los individuos con el tipo de baja inflamación tienen recuentos bajos de leucocitos en el líquido sinovial, los hallazgos de laboratorio coinciden con un bajo nivel de actividad inflamatoria y la articulación afectada muestra degeneración focal en las imágenes.

Las condiciones artríticas de alta inflamación involucran principalmente las células sinoviales y al hueso articular. El ejemplo clásico de artritis de tipo alta inflamación es la artritis reumatoide. Otros tipos de afecciones artríticas de alta inflamación incluyen las condiciones artríticas metabólicas, tales como gota, la artritis de la psoriasis, del

lupus eritematoso, la espondilitis anquilosante, la artritis infecciosa, el síndrome de Reiter y la artritis asociada con la colitis ulcerosa. Aunque estos trastornos pueden ser histológicamente y químicamente diferentes, los hallazgos clínicos y los tratamientos son, con mucha frecuencia, similares. En todos los casos, puede estar involucrada la ATM y puede que se requiera intervención quirúrgica para aliviar los síntomas y corregir los problemas funcionales y estéticos asociados. Los individuos con artritis del tipo de alta inflamación tienen recuentos de leucocitos elevados en el líquido sinovial, los hallazgos de laboratorio consisten en una alta actividad inflamatoria y muestran en imágenes una degeneración más difusa de las articulaciones involucradas.

Podemos por lo tanto, definir la OA-ATM como un trastorno articular que consiste en la destrucción progresiva del cartílago caracterizado por la presencia de erosiones y aumento de tejido fibroso articular. Diversos estudios han identificado junto a estos procesos degenerativos, la existencia de estadios caracterizados por el agrupamiento y proliferación de condrocitos articulares¹⁰⁶. La prevalencia de la OA en la población en torno a los cuarenta años de edad es del 90%¹⁰⁷. Entre los cambios relacionados con la edad que acontecen en la ATM destacan una significativa reducción de la celularidad y una disminución del contenido en glucosaminoglucanos y de la síntesis de colágeno¹⁰⁸. Son varios los estudios recientes que relacionan procesos inflamatorios con la patogénesis de la OA¹⁰⁹. Se ha determinado que los niveles de IL-1 β se encuentran aumentados en los estadios tempranos de la OA. Estos niveles aumentados de IL-1 β se han definido como los responsables del deterioro del cartílago así como de la inhibición de la síntesis de proteoglicanos^{109,110}. La patología de la OA está también caracterizada por la existencia, en los estadios iniciales de la enfermedad, de una respuesta hipertrófica acompañada por la proliferación de condrocitos articulares y de la expresión de factores de crecimiento formando parte de un desarrollo que podríamos considerar como un intento de reparar el proceso¹⁰⁶. Con este fin, la IL-1 β promueve la formación de matriz extracelular y estimula la proliferación de condrocitos¹¹⁰.

1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS DTM

Los criterios de diagnóstico de desórdenes temporomandibulares (DTM) incluyen los signos y síntomas de limitación funcional de la función mandibular, presencia de ruidos articulares, bloqueos mandibulares y presencia de dolor que empeora con la

dinámica mandibular¹¹¹. Sin embargo, el principal síntoma por el que los pacientes buscan tratamiento es la presencia de dolor.

En cuanto a la patología degenerativa en concreto, el síntoma más común de cualquier condición artrítica de la ATM es el dolor articular. El dolor surge de los tejidos blandos alrededor de la articulación afectada y en los músculos masticatorios que se encuentran en espasmo reflejo protector, de acuerdo con la ley de Hilton¹¹². Este principio ortopédico afirma que los nervios que inervan una articulación también inervan los músculos que intervienen en el movimiento de esa articulación, así como la piel superpuesta. Este reflejo fisiológico de autoprotección prevé la protección de una articulación lesionada o patológicamente afectada, provocando en la musculatura que los envuelve una contracción reflexiva en respuesta a la lesión intraarticular o patología, protegiéndola de esta manera de un daño mayor. El dolor también puede surgir del hueso subcondral que está experimentando la destrucción como resultado del proceso artrítico.

Otros signos y síntomas, significativos y comunes de los procesos artríticos de la ATM son una pérdida de la función articular o anquilosis, inestabilidad articular y deformidad facial debido a la pérdida de dimensión vertical posterior mandibular dado que la osteolisis patológica disminuye la altura del cóndilo y del proceso del cóndilo¹¹³.

1.4.1. Criterios Diagnósticos para la Investigación de Trastornos Temporomandibulares (RDC/TMD)

Como consecuencia de la naturaleza compleja de los DTM han sido muchos los sistemas desarrollados y ampliamente usados para su diagnóstico. Los Criterios Diagnósticos para la Investigación de Trastornos Temporomandibulares (RDC/TMD: Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) constituyen sistema diagnóstico clasificatorio ampliamente utilizado¹¹⁴. Este sistema diagnóstico, propuesto en 1992 y que constaba de dos grandes componentes: el eje I y el eje II, tenía el propósito de estandarizar los criterios con fines de investigación y aplicación clínica en el campo de la ATM. La estandarización de los criterios diagnósticos, con fines clínicos y epidemiológicos, minimizarían la variabilidad existente entre los distintos métodos de examinación y juicios clínicos que podrían influir, evidentemente, en el proceso de clasificación. El eje I englobaba la historia clínica, las examinaciones físicas y el diagnóstico clínico, y en el eje II se recogía la información de parámetros como el

dolor, el estado psicológico y el nivel de función psicosocial (escala de somatización). El RDC/TMD original¹¹⁴ ha sido el protocolo diagnóstico más ampliamente empleado en el campo de la investigación desde su publicación en 1992, empleado por al menos unos 45 grupos de investigación y traducido a 18 lenguas¹¹⁵, ha sido testado en varias comunidades étnicas¹¹⁶. Por otra parte, ha sido propuesto como modelo de sistema generalizable y aplicable en la investigación del diagnóstico en el campo de la ATM y clasificación de cualquier otra condición de dolor crónico. Sin embargo, aunque su enfoque era adecuado, no parecía ser estrictamente útil en cuanto a la aplicación de las técnicas de imagen como consecuencia de la falta de criterios diagnósticos bien definidos y estandarizados. En 1996, List y cols¹¹⁷ compararon en Suecia sus hallazgos clínicos y diagnósticos de DTM empleando las guías propuestas en 1992¹¹⁴ con aquellos obtenidos en la población de Estados Unidos¹¹⁴. El objetivo era determinar si el proceso de traslación de dicha guía a Suecia resultaba clínicamente útil y permitía realizar comparaciones en distintas poblaciones. Sus resultados sugerían que las guías propuestas en el RDC/TMD original eran válidas para la clasificación de los pacientes con DTM y permitían, además, realizar comparaciones extrapolables.

Más recientemente, en 2002 Dworkin y cols¹¹⁸, analizaron la fiabilidad, validez y utilidad clínica de criterios diagnósticos como la depresión, presencia de síntomas físicos no específicos y el grado de dolor crónico para clasificar a los pacientes empleando el eje II de los RDC/TMD. Estos autores encontraron una excelente fiabilidad, validez y utilidad clínica. El eje II parecía, por lo tanto, ofrecer unas propiedades psicométricas apropiadas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con DTM. Posteriormente, en 2005 Schmitter y cols¹¹⁹, realizaron un estudio, incluyendo un protocolo de examinación estandarizado, para determinar la fiabilidad interexaminador a la hora de usar el eje I del RDC/TMD. Encontraron una fiabilidad del método entre los distintos examinadores satisfactoria, a excepción de los datos obtenidos en relación a la palpación de los músculos sub-retromandibulares y a la detección de sonidos articulares asociados a excursiones laterales. En 2008 Schmitter y cols¹²⁰, llevaron a cabo un estudio acerca de la validez de los distintos procedimientos empleados en la examinación de los DTM en el cálculo del estado general de la ATM. Estos autores determinaron que la validez de los procedimientos clínicos en la examinación de la ATM podía ser mejorada empleando 16 variables de gran importancia identificadas en este estudio. Además, la determinación de la apertura bucal máxima (pasiva y forzada) y la existencia de episodios previos de bloqueos articulares

en la historia clínica parecían ser datos de gran importancia a la hora de determinar dicho estado. Identificaron como variables apropiadas para diferenciar ATM sanas de aquellas que presentaban algún tipo de patología la determinación de la cuantía de la sobremordida y apertura bucal, somatización, depresión y la presencia o no de ruidos articulares durante la apertura. Mientras que, el dolor facial, la sensibilidad en el área del músculo pterigoideo externo, el resalte, la cuantía de apertura bucal máxima activa y pasiva, la presencia o no de ruidos articulares asociados al movimiento protusivo y/o en las excursiones laterales hacia ambos lados resultaban útiles para diferenciar articulaciones con desplazamiento de disco con y sin reducción. Finalmente, la historia previa de frecuentes bloqueos articulares, los ruidos articulares detectados hacia el mismo lado de la articulación afecta y los ruidos articulares en protrusión podrían resultar adecuadas para distinguir entre ATM con y sin artrosis. Por lo tanto, según estos autores la examinación de los DTM debían incluir: medidas lineales cuantificables (lateralidades, apertura máxima, protrusión...), la detección de sonidos articulares, la palpación de los músculos masticatorios y el empleo de cuestionarios. Los cuestionarios incluirían preguntas psicosociales frecuentemente empleadas en la determinación del estado de la ATM, teniendo en cuenta los diferentes estudios que han mostrado las diferencias psicosociales en los distintos subgrupos de trastornos de la ATM¹²¹.

En resumen, el RDC/TMD original¹¹⁴ publicado en 1992 ha constituido un sistema de examinación, diagnóstico y clasificación de los DTM cuyo objeto ha consistido en facilitar su adecuado y correcto tratamiento, así como, servir de guía o protocolo para investigaciones en este campo¹²². Ante la imposibilidad de definir todas las variedades y denominaciones de DTM que se podían encontrar en la literatura, Dworkin y cols¹¹⁴ en 1992, las distribuyeron en: 1) grupo muscular, 2) grupo de alteraciones discales de la ATM, y 3) grupo de enfermedades inflamatorias degenerativas.

Recientemente, en 2014, ha sido publicado el nuevo protocolo DC/TMD¹¹¹ (Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) fruto de reuniones y simposios donde, expertos en ciencias básicas del dolor y clínicas, han revisado la validez del RDC/TMD original¹¹⁴. La clasificación taxonómica de DTM consta, ahora, de 5 grupos de desórdenes: 1) Dolor articular; 2) Desórdenes articulares; 3) Enfermedades articulares; 4) Fracturas; y 5) Desórdenes congénitos y del desarrollo. Dentro de las enfermedades articulares encontramos la enfermedad degenerativa articular que engloba las entidades de osteoartrosis y osteoartritis. Para la evaluación del eje I, fueron consideradas como aceptables una sensibilidad y especificidad, para un diagnóstico definitivo, de $\geq 70\%$ y

≥ 95% respectivamente. Aquellos criterios de diagnóstico con una menor sensibilidad o especificidad fueron utilizados únicamente cuando no había otra alternativa disponible. El nuevo protocolo del eje II DC/TMD conserva instrumentos del original RDC/TMD¹¹⁴ que se incrementan con nuevas herramientas y queda finalmente constituido por un screening que cosnta de 41 preguntas y un cuestionario de autoevaluación con 81 preguntas.

1.4.2. Estudio Prospectivo de Evaluación y Riesgo del Dolor Orofacial

OPPERA¹²³, el Estudio Prospectivo de Evaluación y Riesgo del Dolor Orofacial (www.OPPERA.org; Cooperative Agreement U01 DE017018) en colaboración con el Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR) llevaron a cabo la monitorización del curso natural de los DTM, convirtiéndose en el primer estudio prospectivo de larga evolución, 7 años de seguimiento, con este objeto. El proyecto multicéntrico que abarcó 4 centros de estudio, en Nueva York, Maryland, Carolina del Norte y Florida, llevo a cabo el seguimiento de un total de 3200 individuos inicialmente sanos, con una edad comprendida entre los 18 y 44 años, sin restricciones en cuanto sexo y etnia. Los principales objetivos consistieron en identificar los factores de riesgo así como los procesos biológicos, psicológicos y genéticos implicados en la aparición de dolor muscular y articular asociados a los DTM. Su importancia radica en que los factores evaluados son condiciones pre-clínicas ya que, hasta la fecha, la mayoría de datos epidemiológicos disponibles se extraían de estudios cross-seccionales o casos-control.

Los objetivos metodológicos de OPPERA¹²³ fueron: a.) realizar inicialmente un estudio de cohorte prospectivo de 3.200 individuos libres de DTM reclutados de los estratos étnicos y raciales mayoritarios en cuatro centros de estudio de Estados Unidos, identificando 204 individuos que desarrollaron un DTM en un periodo de 5 años de seguimiento. b.) Realizar un estudio de casos y controles empleando 192 individuos, excluidos del estudio prospectivo, diagnosticados positivamente para DTM. c.) Cuantificar en ambos grupos los factores de riesgo asociados a la aparición de DTM, tanto los no-causales (objetivo 1) como los etiológicos (objetivos 2, 4), analizando sus efectos individual y conjunto empleando un modelo conceptual-causal para los DTM desarrollado en base a sus propios estudios y otras investigaciones relevantes.

Los datos epidemiológicos obtenidos fueron empleados para abordar cuatro objetivos científicos específicos cuyo objeto fue determinar si: 1.) Las características socio-demográficas que parecen ser predictivas de DTM (p. ej., edad, sexo femenino, raza blanca) estaban asociadas con un elevado riesgo de aparición de DTM así como con su cronificación; 2.) La mayor sensibilidad ante estímulos nocivos, empleando procedimientos estandarizados, junto con procesos biológicos asociados (por ejemplo, la presión arterial de reposo) contribuían al riesgo de aparición de DTM; 3.) Los perfiles psicosociales preexistentes, comúnmente observados en relación a otras condiciones de dolor crónico (p. ej., depresión, ansiedad..) se podían asociar con un mayor riesgo de aparición DTM; Y 4.) Variaciones genéticas en genes candidatos relacionadas con la amplificación del dolor y determinados perfiles psicológicos estaban asociadas con un riesgo elevado de DTM, tanto en relación a incidencia como a cronificación; y si es así, identificar los procesos biológicos, psicológicos y clínicos a través de los cuales estas variaciones genéticas influían en la aparición de DTM.

Basándose en el modelo biopsicosocial de DTM de Dworkin y cols¹²⁴. Maixner y cols¹²³ propusieron un modelo heurístico en el que los DTM y su sintomatología estarían influenciados por dos fenotipos intermedios principales: el estrés psicosocial y la magnificación del dolor. Cada uno de estos fenotipos intermedios representaría, además, una constelación de factores de riesgo más específicos, cada uno de ellos sujetos, a su vez, a regulación genética. La interacción entre los fenotipos intermedios tendría lugar en presencia de factores medioambientales contribuyendo, a su vez, a la aparición y persistencia de la sintomatología de los DTM. De este modo, los traumas, parafunción y otra serie de signos y síntomas pre-clínicos podrían ser considerados factores de riesgo o bien interactuar con esos dos fenotipos principales^{123,125-130}.

El diseño prospectivo de OPPERA constituye una buena oportunidad para evaluar si los síntomas y signos asociados a los DTM son causas o consecuencias de la patología.

Maixner y cols¹²⁹ encontraron asociación entre el sistema vegetativo simpático (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y respuesta a baroreceptores) y los DTM.

Orhbach y cols¹³¹ en 2011 identificaron las características clínicas asociadas a la aparición de nuevos casos de DTM empleando cuestionarios y exámenes clínicos. Sus resultados muestran una mayor referencia por parte de los pacientes en el grupo de los casos en relación a: hábitos parafuncionales, dolores de cabeza, limitación funcional de la dinámica mandibular, sintomatología de tipo no doloroso en la zona facial, ruidos ATM, bloqueos mandibulares y peor status médico general. También evidenciaron, en

el examen clínico, una mayor presencia de limitación funcional de la mandíbula, ruidos articulares y dolor a la palpación de los músculos masticatorios y cervicales. Más recientemente, en 2013¹³² se determinó una mayor influencia de los parámetros preclínicos obtenidos mediante cuestionarios, frente aquellos datos obtenidos de la exploración clínica, sobre la aparición de nuevos casos de DTM. De este modo la parafunción, la presencia de ruidos articulares e historia previa de bloqueos mandibulares referidos por el paciente tendrían un mayor valor predictivo que aquellas características preclínicas obtenidas mediante la exploración clínica.

Los estudios de casos y controles muestran relación de los factores psicológicos con la presencia de dolor en general, y con los DTM en concreto^{133,134}. Los factores psicológicos de los pacientes son examinados en el eje II de los RDC/TMD¹¹⁴ y parecen ser robustos factores de riesgo predictivos en el debut de DTM a la luz de los resultados prospectivos de cohorte de OPPERA¹³⁵.

Por otra parte la incidencia de DTM parece guardar relación con el estado general de salud del individuo¹³⁶ y recientemente se ha evidenciado una mayor incidencia de DTM a mayor número de condiciones comórbidas, así como la presentación de una mayor extensión de síntomas orofaciales no específicos¹³⁷.

Los hallazgos de OPPERA en relación a la influencia de la genética sobre la etiología de los DTM se tratarán más adelante en el apartado correspondiente a genética.

1.5. REGULACIÓN MOLECULAR A NIVEL DE LA ATM

1.5.1. Regulación molecular de los DTM

Son muchas las enfermedades dentales caracterizadas por una inflamación crónica como consecuencia de la producción de citoquinas, quimioquinas y prostanoïdes producidas por las células del sistema inmune y de otros tipos celulares ajenos a este. Los receptores de membrana proporcionan un lugar de comunicación entre el medio extracelular e intracelular. La iniciación de cascadas de señales intracelulares son desencadenadas comúnmente por la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38-MAKP), proteína quinasa reguladora de señales extracelulares (EKR), quinasa c-Jun N-terminal y el factor nuclear kappa B (NF- κ B). La EKR está, además, involucrada en procesos relacionados con la supervivencia celular y son las responsables de los mitógenos extracelulares. MAPK, JNK, p38 y NF- κ B están relacionadas con la

respuesta ante el estrés, incluyendo los estímulos inflamatorios. Diversos estudios han puesto de manifiesto el papel fundamental del p38-MAPK en la regulación genética transcripcional y postranscripcional de citoquinas inflamatorias y quimioquinas. Mostrando su importancia destacada en diversas enfermedades dentales, incluyendo entidades que cursan con dolor crónico, desórdenes descamativos y también en determinados tipos de enfermedad periodontal¹³⁸.

Como ya ha sido comentado anteriormente, los desórdenes a nivel de la ATM tienen múltiples posibles etiologías: microtraumas a nivel de la ATM, respuestas inmunes, factores psicosociales y alteraciones anatómicas estructurales¹³⁹. Los signos y síntomas relacionados con la patología de la ATM incluyen dolor, alteración de la función y ruidos articulares⁵⁵. Tales signos y síntomas pueden tener una naturaleza neurogénica, inflamatoria y/o traumática. En los trastornos de la ATM, autoinmunes o no, la presencia de citoquinas proinflamatorias resulta imprescindible en la destrucción de las estructuras de la articulación ya que son las responsables de la degradación cartilaginosa y ósea. Numerosos estudios evidencian el aumento de citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-8 y FNT- α en el líquido sinovial de individuos con alteraciones internas de la ATM¹⁴⁰. Por lo tanto, se relaciona a estas citoquinas proinflamatorias con la aparición de los síntomas clínicos y patogenia de los desórdenes internos de la ATM.

Se ha demostrado también una alta correlación entre la degradación ósea y la unión del receptor activador de NF- κ B (RANK) con su ligando (RANKL); mientras que la unión de RANK a la OPG resulta en el efecto contrario¹⁴¹. Los niveles disminuidos de OPG se relacionan con la destrucción articular en individuos con osteoartritis¹⁴². También han sido detectados altos niveles de OPG en el líquido sinovial de individuos con trastornos de la ATM¹⁴³.

Por otro lado, la presencia de mediadores del dolor como la sustancia P (SP) también contribuyen a la reabsorción ósea mediante la liberación de RANKL¹⁴⁴. Asimismo, la destrucción ósea se asocia con una aberrante producción de óxido nítrico (ON) a través de la sobre expresión de su síntesis en los líquidos sinoviales de ATM patológicas. El ON como radical libre es capaz de inducir la actuación de las proteasas y colagenasas, y por ello su presencia se ha asociado al incremento de efusión y dolor articular¹⁴⁵. Además, el estudio del cartílago articular en conejos en los que previamente se había efectuado inducción antigénica de artritis evidenciaron la relación del ON con la apoptosis, estando, por lo tanto, implicado en el inicio y progresión de la destrucción del cartílago articular¹⁴⁶.

Otros muchos estudios han descrito la detección de niveles incrementados de citoquinas inflamatorias en el líquido sinovial de individuos con trastornos de la ATM. La IL-1 está involucrada en la hiperplasia y transformación de fibroblastos sinoviales¹⁴⁷. Tal es así, que experimentaciones en conejos concluyeron que, tras dos meses de inyección de IL-1 en la articulación de la rodilla, se detectaba una agudización de los síntomas crónicos de la artritis¹⁴⁸. Otros autores determinaron en modelo de roedor, tras realizar una administración regional de IL-1 a nivel de la articulación tibial, el desencadenamiento de una sinovitis crónica erosiva¹⁴⁹.

Otros estudios han descrito el papel de otras interleuquinas como la IL-6 en la degradación ósea. En relación a la IL-6, sabemos que es una citoquina pleiotrópica que puede ser secretada por distintas células, como monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales, y neuronas¹⁵⁰. Las principales fuentes de IL-6 en el organismo humano son las células T y B, fibroblastos, y monocitos/macrófagos. Su síntesis es compleja y depende de la interrelación celular. Para su secreción, las células T requieren una estimulación previa por parte de los monocitos. Por el contrario, los monocitos sintetizan IL-6 sin la necesidad de la implicación de otras células. Se demostró que la indometacina, un inhibidor de la prostaglandina E2 (PGE2), podía inhibir también la producción de IL-6 por parte de los fibroblastos¹⁵¹. Por lo que se puede intuir que la PGE2 es un importante modulador endógeno de IL-6. Esta molécula se encuentra incrementada durante el desarrollo osteoclástico promoviendo su activación. Otros trabajos de investigación demostraron en modelo animal de ratón que la deficiencia de IL-6 protegía de la pérdida ósea, así como de la disminución de los niveles de estrógenos¹⁵². Por otra parte, es importante destacar el éxito que parecen estar ofreciendo las terapias con anticuerpos IL-6 en el tratamiento de enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (AR) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ)¹⁵³.

Por todo ello, la presencia de citoquinas se ha convertido en un importante predictor de terapias y sus resultados. Diversas citoquinas de la familia de la IL-6 funcionan como marcadores bioquímicos de cambios óseos en los desórdenes de la ATM¹⁵⁴.

Mediante un modelo de ratón *knockout*, IL-6^{-/-}, Alonzi y cols¹⁵⁵ evidenciaron la necesidad de la coexistencia de IL-6 en el desarrollo de la artritis inducida por colágeno (AIC). La IL-6 puede ser empleada como un signo de pronóstico de resultados negativos en individuos que sufren patología de la ATM, mientras que la IL-10 ha sido identificada como un signo de éxito terapéutico⁹¹. De modo similar, como marcador de

dolor, el FNT- α ha sido determinado en el líquido sinovial de individuos con alteraciones internas de la ATM¹⁵⁶.

Por otra parte, los desórdenes internos de la ATM van frecuentemente acompañados de sinovitis, provocando finalmente cambios inflamatorios crónicos en el tejido sinovial. En paralelo con la aparición de estos cambios se evidencia la proliferación de abundante aporte capilar¹⁵⁷. El factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) son factores pro-angiogénicos responsables de la neogénesis vascular. FGF-2 y VEGF son factores mitógenos para las células endoteliales produciendo angiogénesis *in vivo*, especialmente en tumores sólidos y en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide¹⁵⁸. Algunos estudios sugieren que el VEGF y su receptor de membrana (Flt-1) pueden ser reguladores clave en la angiogénesis en la inflamación de los tejidos sinoviales de la ATM¹⁵⁷.

Se piensa que el estrés mecánico es un importante factor en el desarrollo de los trastornos de la ATM mediante la expresión de citoquinas y también de metaloproteínas de la matriz (MMPs). El excesivo estrés compresivo mecánico presente de manera intermitente y rítmica como ocurre en entidades como el rechinar o el bruxismo, provoca en las células derivadas del tejido sinovial una sobre-regulación de la expresión de ARN_m de metaloproteína-2 (MMP-2), metaloproteína-3 (MMP-3), TIMP-1, ADAMTS-4, ADAMTS-5 e interleucina-8 (IL-8). Además de activar a la MMP-2. Como consecuencia aparecen la inflamación y la formación de nuevos vasos sanguíneos pudiendo promover la osteoartritis en la ATM¹⁵⁹. Trabajos recientes señalan que aunque se ha demostrado que el estrés mecánico en la ATM induce la estimulación de la expresión de las MMPs no se conocen aún cuáles son las metaloproteínas que específicamente prolongan su sobreexpresión. Los autores señalan a la MMP-3 como una de las mayores responsables en algunos de los trastornos articulares como el reumatismo o los trastornos temporomandibulares. Parece ser que las concentraciones de MMP-3, IL-6 e IL-8 aumentan tras el incremento de la carga hasta alcanzar niveles de excesiva compresión en la articulación, explicando la relación de las MMPs en los mecanismos patológicos inducidos por carga cíclica en las células sinoviales en los trastornos articulares¹⁶⁰.

1.5.2 Regulación molecular del proceso degenerativo cartilaginoso

Desde el punto de vista molecular la OA es el resultado de un desequilibrio en la homeostasis condrocitaria que se caracteriza por la presencia de alteraciones en el hueso subcondral y en el cartílago articular. Este desequilibrio provoca una falta de acoplamiento entre la degradación y síntesis de los distintos componentes de la matriz extracelular, con un claro predominio de los procesos catabólicos. Los cambios que se producen en el hueso OA, que también han sido identificados en lugares alejados del punto exacto de afectación articular, incluyen un aumento o engrosamiento del volumen óseo y una disminución de la mineralización. Por lo tanto, la OA está caracterizada por un desequilibrio entre las respuestas catabólicas y anabólicas por parte de los condrocitos activados. Estos condrocitos estimulan la producción de citoquinas, entre las cuales destaca el papel de la IL-1 β . Por una parte la IL-1 β induce la producción de enzimas, prostanoïdes, ON y radicales libres; y por otra posee capacidad para bloquear la producción de colágeno tipo 2 y proteoglicanos¹⁶¹. La IL-1 β también está involucrada en la transmisión del dolor¹⁶². Por estos motivos, recientemente, Chevallier y colaboradores¹⁶³, han publicado un estudio acerca del posible uso de anticuerpo anti-IL-1 como estrategia terapéutica en el tratamiento de la OA. En otro estudio previo de Cohen y cols¹⁶⁴, se realizó el bloqueo de IL-1 en pacientes con OA mediante el uso de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 receptor tipo 1 (AMG 108). Los resultados globales no fueron positivos en base a lo encontrado en relación de la evolución del dolor en los pacientes a las 12 semanas en comparación con el grupo control al que se le aplicó un placebo. Sin embargo, fue observada una especial tendencia a la eficacia del tratamiento en un subgrupo de pacientes que presentaban un alto nivel de dolor basal. Por otra parte, se detectó un descenso en los niveles de proteína C reactiva como consecuencia de la administración de la terapia anti-IL-1. La proteína C reactiva es un relevante marcador de la inflamación en la OA y puede ser usado como un factor de buen pronóstico en el desarrollo de la enfermedad¹⁶⁵.

Los cambios estructurales y morfológicos observados en el hueso OA sugieren una base genética dado su evidente significativo componente hereditario¹⁶⁶. Los genes identificados con una expresión diferencial incluyen genes de disminución de los factores osteoclastogénicos (RANKL, RANK, IL6 e IL1) y genes marcadores de sobreexpresión de formación de hueso (ALPL, BGLAP, SPP1 y COL1A2)¹⁶⁷. En 2007, Hopwood y cols¹⁶⁸, llevaron a cabo un estudio para determinar los perfiles de expresión

genética de hueso OA mediante microarray y PCR cuantitativa en tiempo real. Estos autores determinaron la existencia de alteraciones en la remodelación ósea y transformaciones en las vías de señalización WNT, de las proteínas óseas morfogenéticas y TGF- β . La ruta de señalización de TGF- β /BMP juega un importante papel en el desarrollo, proliferación y diferenciación celular, además de en el crecimiento óseo y remodelación del mismo¹⁶⁹. Se identificaron las expresiones de 150 genes, de los cuales 25 lo hacían con una importante significancia estadística en el hueso OA. Se sabe que un importante número de estos genes juegan un papel de suma importancia en la regulación de la actividad biológica de osteoclastos, osteocitos y osteoblastos. Algunos, además, son dianas de vías de señalización WNT (miembros de la familia del sitio de integración MMTV, tipo sin alas), rutas de señalización (TWIST1, IBSP, S100A4, MMP25, RUNX2 y CD 14) o de ruta de señalización de TGF- β /BMPs (*ADAMTS4*, *ADM*, *MEPE*, *GADD45B*, *COL4A1* y *FST*). Otros genes diferencialmente expresados comprenden algunos pertenecientes a rutas de señalización o reguladores de función de otros genes. Por otra parte, un subgrupo de genes involucrados en la función osteoclástica (*GSN*, *PTK9*, *VCAM1*, *ITGB2*, *ANXA2*, *GRN*, *PDE4A* y *FOXPI*) fueron identificados con una diferente expresión en relación al sexo. La expresión alterada de estos grupos de genes sugieren una remodelación ósea alterada y, por otra parte, las diferencias específicas encontradas en ambos sexos pueden explicar la disparidad observada en la OA¹⁶⁸. Por otra parte, una revisión reciente de la literatura¹⁷⁰ señala que el considerable componente genético de la OA es, probablemente, de naturaleza poligénica y con una gran heterogeneidad fenotípica. Además destaca la necesidad de estandarizar las definiciones de casos y controles en los estudios genéticos, ya sean de asociación o de vinculación. En 2011, Kerkhof y cols¹⁷¹, intentaron minimizar los problemas asociados a los aspectos anteriormente citados en estos estudios, presentando recomendaciones para la estandarización de tanto las definiciones de casos y controles, así como de los fenotipos. Con la aplicación de estrictos criterios de selección se podrían obtener muestras más homogéneas y así, aumentar la eficacia en los resultados. Uno de los polimorfismos más significativos encontrados en relación con la OA está localizado en el cromosoma 3p21.1 en una región que abarca un importante número de genes¹⁷². Otras señales importantes fueron localizadas en regiones de cromosomas que contenían genes con un papel, en principio, desconocido o no relacionado con la OA, a excepción de una variante en CHST11 (condroitin 4 sulfotransferasa 11), el cual resulta de suma importancia en el desarrollo condrocitario durante la morfogénesis

cartilaginosa¹⁷³. El locus MCF2L ha sido también relacionado con una mayor susceptibilidad hacia la OA¹⁷². MCF2L es un miembro de la familia del factor de crecimiento nervioso (NGF) que regula la migración de las células de Schwann inducida por la neurotrofina 3 y está relacionado con la modulación de la percepción del dolor en la OA.

Hasta el momento los estudios genéticos han identificado algunos marcadores con posibilidades de ser responsables de una importante susceptibilidad en relación con la OA, entre ellos el locus 7q22¹⁷³ y el gen GDF5¹⁷⁴, que cumplen con los estrictos criterios internacionales de importancia genómica. La proteína codificada del gen *GDF5* forma parte de las BMPs y TFG- β con una especial importancia en el desarrollo y mantenimiento del hueso y cartílago.

Como ya ha sido citado anteriormente, el condrocito es considerado el elemento clave en el mantenimiento de la homeostasis ósea, pero existen otros participantes en el inicio y progresión de la enfermedad. Actualmente se considera la OA un fracaso o insuficiencia global de toda la articulación, en la que intervienen cartílago, cápsula y ligamentos. Con una especial importancia en la interacción entre estos tres elementos: cartílago hialino normal, hueso subcondral y membrana sinovial¹⁷⁵. Existen evidencias de que los osteoblastos del hueso subcondral pueden influenciar a los condrocitos y al metabolismo cartilaginoso conduciendo a un anormal remodelamiento en el cartílago en la OA¹⁷⁶. En las articulaciones existe una completa yuxtaposición de elementos vasculares, hueso subcondral y diferentes capas de tejido cartilaginoso con una importante comunicación entre ellos. Como consecuencia de esta estrecha e importante relación, el hueso y cartílago de las articulaciones representan y se comportan como una unidad funcional celular y molecular. La angiogénesis también influye en la aparición de cambios en el cartílago y hueso subcondral en la OA como consecuencia de la interrelación entre el remodelamiento óseo y los procesos angiogénicos y condrogénicos¹⁷⁷.

El hueso subcondral comprende el tejido subarticular mineralizado que se extiende desde el frente de mineralización hasta el inicio de la médula ósea. Sus principales funciones consisten en dar soporte al cartílago suprayacente, absorber y distribuir la carga mecánica y nutrir las capas más profundas del cartílago. Este hueso se encuentra muy vascularizado y en la mayoría de los casos los vasos no alcanzan el cartílago calcificado. Los vasos no penetran nunca en el cartílago hialino a excepción de condiciones patológicas. El cartílago calcificado puede aumentar de espesor mediante osificación endocondral evidenciando esclerosis subcondral radiográficamente. De igual

modo, el hueso subcondral también puede aumentar de espesor mediante la aposición directa de hueso (modelado) y aumentar su densidad (remodelado óseo). En condiciones fisiológicas, los procesos de crecimiento, modelado y remodelado óseo tienen lugar constantemente a lo largo de la vida pero con un diferente grado de actividad en los tres tejidos mineralizados. Como resultado se obtendrán diferentes grados de masa y geometría ósea con consiguientes consecuencias en la mecánica articular. El proceso de osificación endocondral está presente a lo largo de la vida pero en la OA existe un aumento y avance del frente de mineralización y por lo tanto del límite entre el cartílago calcificado y no calcificado. Además se observa un engrosamiento del cartílago calcificado hasta en un 25% de su espesor total (la relación en condiciones normales es de 10:1)¹⁷⁸. Como consecuencia el cartílago calcificado aumenta su rigidez conllevando una mayor sobrecarga en el cartílago hialino suprayacente y, favoreciendo, de este modo, la iniciación y progresión de la OA. El incremento en la densidad del hueso subcondral aumenta paralelamente la rigidez del mismo, lo que produce una disminución o pérdida de sus propiedades viscoelásticas reduciendo su capacidad amortiguadora con el consiguiente aumento de sobrecarga en el cartílago suprayacente; lo cuál supondría el inicio de un progresivo deterioro del cartílago. Se debe diferenciar entre la densidad ósea aparente (masa ósea/volumen total) y la densidad ósea mineral (masa ósea/volumen óseo). En 1997, los estudios de Li y Aspden¹⁷⁹ muestran que la densidad aparente del hueso subcondral es significativamente mayor en pacientes con OA que en los individuos normales o con osteoporosis (OP), sin embargo la densidad mineral es significativamente menor como consecuencia de una hipomineralización del tejido. Esta densidad aparente es la que se observa radiográficamente en todos aquellos pacientes con OA y esclerosis subcondral. En la literatura existe una controversia y debate acerca de la posible relación existente entre la artrosis y la osteoporosis. Ambas son entidades muy prevalentes y su evidencia científica tendría importantes y evidentes implicaciones clínicas y terapéuticas. La mayoría de los estudios clínicos desde hace años, aunque existen opiniones contrapuestas, sugerían una relación inversa entre OA y OP¹⁸⁰. Esta relación inversa entre ellas podría reflejar una diferencia cualitativa en cuanto a la calidad ósea entre ambas. Estudios más recientes han demostrado que la relación entre los procesos osteoclastogénicos y anti-osteoclastogénicos mediados por citoquinas proinflamatorias difieren en los tejidos óseos humanos de pacientes con OP y OA (fenotipos de hueso específico). Apoyando lo encontrado por los informes, también, recientes sobre el papel de la inflamación en la OP y OA y proporcionando nuevos

caminos para la investigación sobre el papel de las citoquinas proinflamatorias en humanos con OA y OP. Además esta asociación inversa entre OA y OP sugiere que la OA posee un factor protector frente a la progresión de la OP, y en los pacientes con OP raramente se detectan casos de OA¹⁸¹.

Una vez instaurado, y, posteriormente con el progreso del proceso degenerativo, se irán produciendo una desmineralización y osteoporosis multifactorial, responsables de la aparición de microfracturas en el hueso subcondral y microcracks en el cartílago calcificado. En un intento de reparación será potenciada la angiogénesis que llevara a cabo la formación e invasión de nuevos vasos que irán penetrando en el cartílago calcificado con la aparición de un aumento del espesor del mismo, esclerosis subcondral y progresión de la OA. El proceso vascular además produce factores angiogénicos que a su vez activan metaloproteinasas (MMPs) inactivas que producen una mayor reabsorción del cartílago y calcificación de la placa sucondral. Como consecuencia el hueso y cartílago se tornan aún más rígidos perpetuando el proceso degenerativo. De los estudios existentes, se puede concluir que la existencia de OP podría prevenir o retardar el inicio de la OA, pero posteriormente, la presencia de la misma haría empeorar y progresar la enfermedad de manera evidente.

En 1999 Pelletier y cols¹⁸² determinaron que la base patogénica de la artrosis residía en el aumento en el remodelado óseo del hueso subcondral. Este aumento del remodelado óseo conduciría a un deterioro o pérdida de la matriz extracelular cartilaginosa ante lo que existirá un intento de reparación estructural por parte del cartílago (condrocitos) y del hueso subcondral. Dicho intento de reparación podrá resultar exitoso si los procesos anabólicos y restauradores controlan el proceso reparando el daño establecido. Pero, de no ser así, los procesos anabólicos no serán suficientes y se verán sobrepasados dando lugar al desarrollo y progresión de la OA.

Hace años se consideraba como mínima y secundaria al daño originado en el cartílago articular a la afectación del tejido sinovial en la OA. Se sabe que la membrana sinovial en las fases finales de la OA desarrolla una respuesta inflamatoria contribuyendo de manera decisiva en la patogenia y expresión clínica de la enfermedad¹⁸³. Los cambios morfológicos observados en la membrana sinovial en las fases avanzadas de OA consisten en proliferación de células mononucleares (incluyendo linfocitos T y en menor grado, B activados), hiperplasia sinovial, aumento de la angiogénesis y un incremento de la osteoclastogénesis en las zonas de erosión ósea. Todos estos cambios son muy similares a los encontrados en las artropatías inflamatorias, en especial en la artritis

reumatoide (AR). Se han descrito diversos grados de sinovitis en los estadios tempranos de la OA¹⁸³. Parece ser que la inflamación de la membrana sinovial puede tener una especial importancia en el proceso de cronicidad y autoperpetuación en el deterioro del cartílago articular. El mecanismo consistiría en que la membrana sinovial activada liberaría al medio múltiples mediadores de la inflamación como proteasas (colagenasas, gelatinasas y estromelisinases (MMPs), y otras como agreganasas, activador del plasminógeno-plasmina y captesinas), citoquinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MCP-1 y quimiocinas), citoquinas reguladoras y antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13), mediadores lipídicos, radicales libres (ON y derivados), factores condrogénicos y de crecimiento (IGF-1, TGF- β , FGF, PDGF, EGF, BMP) y eicosanoides (PGE₂ y leucotrienos como LTB₄ y LTC₄). Todos ellos, participantes en la modulación del metabolismo condrocitario con un claro predominio de los procesos catabólicos. Posteriormente se origina un círculo vicioso que conduce a un mayor deterioro del cartílago, liberación de más mediadores proinflamatorios y destrucción progresiva de la matriz extracelular¹⁸². En las fases avanzadas de la OA pequeños fragmentos de colágeno son liberados a la cavidad articular junto a cristales provenientes de la degradación del cartílago entre los que se encuentran más frecuentemente los pirofosfato cálcico y los de hidroxipatita. Estos fenómenos inducen que fibroblastos y macrófagos sintetizan más citoquinas proinflamatorias, perpetuando un proceso degenerativo irreversible en el cartílago articular. Por su parte, la membrana sinovial también aumentaría la síntesis de citoquinas reguladoras y antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 e IL-3 o incluso la IL-6 que es un factor importante de destrucción ósea. Estas citocinas disminuirían la producción de IL-1 β , TNF- α y MMP, inhibirían a la PGE₂ e incrementarían los valores de TIMP-1 y de IL-1Ra¹⁸⁴.

1.6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO POR IMAGEN

1.6.1. Diagnóstico clínico

1.6.1.1. Análisis funcional

Las técnicas empleadas para la exploración de la ATM se remontan a Cyriax¹⁸⁵. En las décadas de los años 80 y 90 el diagnóstico funcional se basaba principalmente en el registro de los movimientos activos y en la palpación muscular¹⁸⁶. Hansson y cols¹⁸⁷,

fueron los primeros en propagar el uso de métodos de exploración provenientes de la ortopedia y fisioterapia a la exploración de la ATM. Experimentó un gran avance con la introducción del denominado vector de carga. El vector de carga describe la dirección de toda la carga que ha producido una lesión en la estructura tisular resultando en una función inadecuada del sistema. Para un diagnóstico y tratamiento correctos es muy importante su determinación individual en cada paciente. El análisis funcional tiene en cuenta los siguientes aspectos: la determinación del vector de carga, comprobación de las posibles restricciones y detección de los diferentes estímulos.

La primera parte del análisis funcional manual se centra en las molestias del paciente y en el grado de destrucción de los tejidos. La exploración consiste en la realización de una prueba de carga con una secuencia determinada. Se procede a cargar al máximo las estructuras del sistema masticatorio con especificidad tisular. El paciente responderá básicamente de tres formas: 1) La carga del tejido no produce ningún dolor ni ningún síntoma, lo cual sería considerado como fisiológico y un signo de estructuras no alteradas o bien adaptadas. 2) Aparecen síntomas que el paciente no padece en su vida cotidiana ya que son consecuencia exclusiva de la carga, denominando a esta situación como alteración funcional compensada. 3) Al aplicar la carga conseguimos reproducir alguno de los síntomas que el paciente refiere en su vida cotidiana, los cuales le han llevado a consultar a un profesional y que previamente ha relatado en la anamnesis. En este último caso consideramos que se trata de una alteración funcional descompensada (sobrecarga de un músculo) o con adaptación regresiva (destrucción tisular traumática, normalmente inflamatoria)¹⁸⁸.

Podemos decir que siempre que el profesional pueda provocar los síntomas de forma reproducible existirá una alteración funcional. La alteración podrá ser compensada, descompensada o con adaptación regresiva. Con vistas al tratamiento, es de suma importancia determinar en qué dirección actúa la sobrecarga, teniendo en cuenta que los síntomas se originan en sistemas biológicos a partir de una carga crónica no fisiológica a la que denominaremos vector de carga, el cual puede ser específico o inespecífico. Por lo tanto, un vector de carga es una carga no fisiológica con una intensidad determinada que actúa en una determinada dirección¹⁸⁸.

Cuando en la exploración los síntomas aparecen sólo en una dirección principal hablamos de vector de carga específico. Un vector de carga inespecífico provoca síntomas en diferentes direcciones, incluso contrarias y en este caso no es oportuno, en general, aplicar la segunda parte del análisis funcional manual. Es decir, ante un vector

de carga inespecífico, no está indicada la identificación específica de los estímulos mediante la segunda parte del análisis funcional manual, como consecuencia de las manifestaciones inflamatorias generalizadas. En el caso de la existencia de un vector de carga inespecífico se lleva a cabo únicamente un tratamiento primario e inespecífico del dolor a través de la estabilización del sistema con una férula en la posición mandibular menos dolorosa que vendrá determinada por la indicación del paciente. Si fuera necesario, se complementará el tratamiento con medicación analgésica, antiinflamatoria y/o fisioterapia. Cabe destacar que las medidas terapéuticas de fisioterapia solo tienen sentido en esta fase cuando existen vectores de descarga articular no dolorosos, lo que, por regla general, no es el caso de los vectores de carga inespecíficos. El objetivo del tratamiento primario del dolor es eliminar completamente el vector inespecífico, y de no ser posible transformarlo en un vector de carga específico¹⁸⁸.

Ante un vector de carga específico, debemos identificar siempre los estímulos (oclusión estática y dinámica, parafunción y disfunción, traumatismo). Solo podremos aplicar un tratamiento oclusal causal en aquellos casos en los que detectemos los estímulos de una oclusión estática o dinámica. El tratamiento oclusal causal inicial, casi siempre, se llevara a cabo con una férula para eliminar del vector de carga total la parte que de la cual es responsable la oclusión. Puede ocurrir que el paciente se adapte completamente o pase a un estado de compensación¹⁸⁸.

1.6.1.2. Anamnesis

Constituye la base y un requisito previo del diagnóstico. El principal objetivo de la anamnesis, junto a los datos de la exploración, es identificar todas las zonas del sistema masticatorio y demostrar las lesiones estructurales¹⁸⁹. Por otra parte, sirve para identificar la necesidad de medidas terapéuticas adicionales y evitar que tanto el tratamiento como el profesional fracasen. Es importante realizar la recogida de datos en un ambiente tranquilo y relajado, con el paciente sentado en ángulo recto e idealmente fuera del área de tratamiento. Emplearemos para su realización un cuestionario, que en la mayoría de los casos puede resultar suficiente. Una relación cordial, interesada y con contacto visual del profesional consigue una buena comunicación corporal y no sólo verbal. En caso de necesidad, se debe redirigir al paciente educadamente a las preguntas principales de la anamnesis especial, teniendo en cuenta que las repeticiones y resúmenes por parte del profesional ayudan a evitar malentendidos. En la anamnesis

especial el odontólogo debe identificar y reconocer los síntomas de su campo de especialidad y provocar los reproducibles diferenciando dos grandes secciones de la fase diagnóstica: ¿Qué le pasa al paciente? (¿existe algún vector de carga) y ¿por qué? (¿por qué tiene vector de carga y si existe algún estímulo oclusal?)¹⁸⁸.

Sin la evidencia de la existencia de un vector de carga, y por lo tanto, sin la demostración reproducible de una lesión que provoque dolores locales o proyectados, no tiene ningún sentido considerar ningún tratamiento odontológico. En todos estos casos en los que no podemos reproducir los síntomas será muy importante comprobar otros sistemas (ortopédico, neurológico, psicológico, otorrinolaringológico, entre otros). Si por el contrario, podemos reproducir los síntomas debemos buscar sus causas y estímulos. Existen tres preguntas básicas para la obtención de unos buenos resultados en la anamnesis: ¿qué síntomas presenta usted?, ¿cuál es su síntoma principal? y ¿qué espera usted de mí?¹⁸⁸.

1.6.1.3. Colocación del paciente y fijación manual de la cabeza

La colocación del paciente es un prerequisite importante para una exploración específica. Las técnicas de exploración se realizan en la posición de hora 12, o más bien, entre las 11 y la 1. En cuanto a la posición del paciente, existen tres posibilidades, cuya elección depende del profesional, del paciente y del espacio: paciente semisentado (inclinación de respaldo 45°) con el profesional detrás de pie, paciente en posición supina con el profesional de pie o paciente en posición supina con el profesional sentado. La evaluación de los estímulos se puede hacer con el paciente en decúbito o sentado erguido¹⁸⁸.

Una buena técnica de exploración presupone que las fuerzas aplicadas sobre la mandíbula en diferentes direcciones no dan lugar a ningún desplazamiento de la cabeza. Por ello, independientemente de la colocación del paciente, debemos asegurarnos en todo momento que la cabeza esté firmemente sujeta en todas las direcciones del espacio. Con una estabilización óptima evitamos el posible agravamiento de un problema ya existente en las vértebras cervicales. Además, por otra parte, en el paciente con cefalalgias difusas o tinnitus frecuentes hay que tener especial cuidado con las vértebras cervicales en relación al diagnóstico, ya que su carga mediante nuestra manipulación puede producir tinnitus. Por este motivo el profesional podría admitir erróneamente una causa artrogénica¹⁸⁸.

1.6.1.4. Movimientos activos y apertura bucal pasiva

Podemos calcular la apertura bucal midiendo la distancia entre los bordes incisales de los incisivos y añadiendo la sobremordida vertical de dichos dientes¹⁹⁰. Una apertura bucal “normal” suele medir entre 53 y 58 mm¹⁹¹. Debemos tener en cuenta las variaciones en relación al rango de apertura en función de la edad y sexo. De este modo, en un niño de unos 6 años podremos registrar una apertura entre 43 y 45 mm¹⁹². En cuanto al sexo, los hombres presentan una apertura entre unos 3 y 5 mm mayor, a pesar que, las mujeres, por lo general, tienen unas articulaciones más móviles¹⁹⁰. Para autores como Agerberg¹⁹³, la apertura bucal también depende del tamaño corporal. Por otro lado, al aumentar la edad, la apertura bucal va disminuyendo significativamente, alcanzando a los 70 años valores entre 45 y 53 mm¹⁹⁴. Algunos estudios realizados en Suecia en grupos de pacientes con trastornos de la ATM encontraron disminuciones de la apertura bucal, siendo de 45 mm para los hombres y 39 mm en las mujeres¹⁹⁵. Sin embargo, en otros no existe ninguna correlación¹⁹⁶, o solo una esporádica y débil¹⁹⁷, entre la extensión de los movimientos mandibulares activos y la movilidad articular general, a diferencia de la creencia clínica general.

A la hora de hablar de una limitación de la apertura bucal existen distintos puntos de vista, ya que solo el 1.2% de los adultos (no seleccionados) presenta una apertura bucal menor de 40 mm¹⁹⁸. Para Okeson¹⁸⁶ una limitación real se sitúa en los 40 mm. Clínicamente, sin embargo, los valores numéricos no aportan ninguna ventaja para establecer un valor límite, ya que la apertura de un paciente puede ser de 48 mm y estar limitada si anteriormente era de 62 mm. Por lo tanto, tenemos unos “límites científicos” (40-42 mm) pero consideraremos que existe siempre una limitación de la apertura bucal si se ha reducido objetivamente la movilidad articular de un paciente, en relación a sus datos previos.

En relación a los movimientos de lateralidad, se encuentra menos información en la bibliografía. Encontramos valores entre 9.8 y 10.5 mm¹⁹⁹, entre 8.7 y 8.8 mm²⁰⁰ y entre 10.0 y 10.5 mm¹⁹⁰. A diferencia de la apertura bucal, en los movimientos laterales no existen diferencias debidas al sexo. La proporción de apertura bucal frente al movimiento lateral en condiciones fisiológicas es de aproximadamente 6:1¹⁹⁷. En general, se considera que existe limitación de la movilidad en los movimientos de lateralidad inferiores a 8 mm²⁰¹.

La cantidad de protrusión, o traslación, aporta datos importantes acerca de la movilidad articular, y con ello, la distribución de las cargas articulares sobre una superficie lo más

grande posible. Los datos varían desde 8.8 mm y 9.1 mm²⁰². No existen, con relación a la protrusión, diferencias debidas al sexo. En cuanto a la edad, los niños tienen valores de protrusión ligeramente superiores que los adultos, pero a los 10 años, los valores ya corresponden a los de un adulto²⁰³. Los movimientos menores a 7 mm se consideran una limitación de la movilidad, pero sin embargo, no siempre tienen repercusiones patológicas y por lo tanto, no requieren tratamiento.

En los pacientes que se han sometido a un tratamiento quirúrgico de la ATM y en aquellos que han recibido un tratamiento combinado de ortodoncia y cirugía ortognática, son de especial importancia la evaluación de los movimientos protrusivos y laterales.

La evaluación de los movimientos pasivos solo se realiza en pacientes con limitación no dolorosa de la apertura bucal, ya que las articulaciones dolorosas no permiten ningún diagnóstico diferencial de las limitaciones. Aplicando fuerzas externas sobre una articulación sana al final del movimiento activo, podemos conseguir un movimiento adicional en un marco de movimiento determinado. Como consecuencia de la necesidad de la aplicación de fuerzas externas se denomina “movimiento pasivo”. En los inicios del análisis funcional mandibular se realizaban movimientos pasivos para todos los movimientos mandibulares pero se ha comprobado que con ello no se conseguía ninguna información diagnóstica ni terapéutica adicional, por lo que conviene limitarse a la apertura bucal pasiva. Algunos autores²⁰⁴ han calificado la cantidad de apertura bucal pasiva como “*endfeel distance*”, que alcanza 1.2 mm según autores como Westling y Helkimo^{196,200}. Por lo tanto, la sensación final es la que percibe el explorador la final del movimiento pasivo y va a depender de la estructura que limita el movimiento. En articulaciones sanas la sensación de final es indolora y ligamentosa¹⁹⁰.

La cantidad de movimiento mandibular va a depender de los ligamentos, la cápsula, las estructuras intraarticulares, los músculos, las fascias y la piel²⁰⁴. Por lo tanto, la limitación de la apertura bucal irá siempre acompañada del acortamiento de una o varias de estas estructuras ofreciendo al final de esa apertura pasiva la denominada sensación del final. Por ello, la sensación de final será percibida por el explorador al final del movimiento pasivo y va a depender siempre de la estructura que limita el movimiento. En articulaciones sanas la sensación final es indolora y ligamentosa dura¹⁹⁰. La sensación final fisiológica se diferencia de la patológica estructural clínicamente. Existen diferentes clasificaciones de las sensaciones finales de la ATM. Hesse¹⁹⁰ en 1996, comprobó las claras correlaciones entre la sensación final y la denominada

“*craniomandibular stiffness*”, a pesar de la escasa conformidad interobservador para el registro de la sensación final mostrada por algunos estudios²⁰⁵.

Parece que se puede considerar a la valoración combinada de la cantidad de movimiento pasivo y de la sensación final como criterio fiable para el diagnóstico diferencial de las limitaciones del movimiento. Por el contrario, ni la sensación final ni la cantidad de movimiento pasivo son útiles para la diferenciación entre los trastornos miógenos y artrógenos²⁰⁶.

Las limitaciones de movimiento indoloras sólo pueden diferenciarse mediante la provocación de la sensación de final en un movimiento pasivo. Por el contrario, ante limitaciones de movimiento dolorosas, la sensación final puede no contribuir al diagnóstico diferencial de las limitaciones del movimiento. Ante un paciente con combinación de dolor y limitación del movimiento, lo primero será tratar el dolor antes de poder llegar a un diagnóstico diferencial suficiente de la limitación del movimiento. Si el paciente refiere una limitación del movimiento en ausencia de dolor, como ya se ha comentado anteriormente, se determinará la sensación final, ya que su registro exacto nos informará de las causas estructurales de la limitación del movimiento. Para un buen registro de la sensación final se precisa un gran entrenamiento y un cierto grado de experiencia. Una vez determinada la sensación final, únicamente se podrá verificar secundariamente a través de otros métodos como las técnicas de juego articular, la radiografía o la resonancia magnética¹⁸⁸.

1.6.1.5. Exploración clínica de las superficies articulares funcionales

Existe una escasa validez mediante técnicas convencionales de exploración clínica de diagnóstico de las alteraciones osteoartrósicas iniciales dada su pobre especificidad y sensibilidad. Por este motivo, dentro del análisis funcional manual, además de los movimientos protrusivos y de apertura, se realizan compresiones y traslaciones dinámicas. De esta manera, se consigue cargar más las superficies articulares correspondientes en movimiento, pudiendo descubrir las alteraciones compensadas de las superficies articulares para un diagnóstico precoz. El criterio primario de la exploración es la crepitación, determinando si aparece más claro y alto en comparación con el movimiento activo no manipulado (protrusión y apertura bucal). Se estudian también los dolores por compresión. En alteraciones dolorosas de las superficies articulares, hay que comprobar siempre en lo sucesivo la denominada sensación final en la tracción caudal y la traslación ventral, para poder obtener información sobre la

posible efectividad de una descarga articular. Los resultados de las pruebas dinámicas para estudiar las superficies articulares permiten extraer las siguientes conclusiones: 1) Adaptación: sin crepitación; sin dolor en movimientos activos y pruebas dinámicas. 2) Compensación: crepitación; dolores exclusivamente en las pruebas dinámicas. 3) Descompensación: crepitación; dolores tanto en los movimientos activos como en las pruebas dinámicas¹⁸⁸.

Para llevar a cabo la exploración de las superficies articulares el profesional se coloca situado en posición de las 12 horas, de pie o sentado, por detrás del paciente. Se comienza realizando movimientos activos y, para ello, se sitúan los dedos de cada mano, a la derecha e izquierda, sobre los cóndilos. Se le pide al paciente, lo primero, que realice una protrusión máxima, y después, que a partir de esa posición de protrusión máxima realice una apertura bucal máxima. Durante estos movimientos, tanto el profesional como el paciente, se fijan en la presencia de posibles ruidos por roce, aislados o en combinación con el dolor. Generalmente, los ruidos por roce en la protrusión provienen de las superficies articulares temporales, mientras que los ruidos por roce en la apertura bucal lo hacen de las superficies articulares condilares. El movimiento activo sirve como referencia para la compresión dinámica y las traslaciones dinámicas¹⁸⁸.

Para realizar la prueba de la compresión dinámica, el profesional sitúa dos o tres dedos sobre el gonion de tal manera que no interfieran con los vasos faciales ni con el músculo pterigoideo interno. Se ejerce una presión craneal o ventrocraneal mientras el paciente protruye la mandíbula al máximo y después abre la boca. En condiciones fisiológicas, no aparecen ruidos ni por roce ni dolor. De hacerlo, el ruido por roce durante el movimiento de protrusión indica cambios osteoartrósicos de las superficies articulares temporales, y los estos mismos ruidos durante el movimiento de apertura bucal, por alteraciones del cóndilo. Si se evidencia la existencia de ruido por roce como consecuencia de la compresión dinámica, ya sea o no en presencia de dolor, el profesional continuara con las traslaciones dinámicas. Estas se pueden realizar con o sin compresiones adicionales¹⁸⁸.

Las traslaciones dinámicas hacia lateral y medial evalúan las partes blandas y mediales de las superficies articulares, especialmente importante en caso de surgir incongruencias de las superficies articulares en el plano frontal.

1.6.1.6. Exploración de la cápsula articular y los ligamentos

En pacientes con dolor, tras la exploración de las superficies articulares se continúa con la exploración de la cápsula articular y los ligamentos mediante la técnicas de juego articular. Estas técnicas fueron descritas por primera vez en 1970 por Mennell²⁰⁷. Consisten en los siguientes pasos: 1) Compresiones pasivas: exploración de la zona bilaminar del área no adaptada. 2) Traslaciones: exploración de la cápsula y ligamentos. 3) Tracción caudal: exploración de la cápsula y ligamentos.

Son las pruebas clínicas más importantes para el diagnóstico diferencial de las alteraciones inflamatorias de la zona articular. Es difícil efectuar una verificación científica exacta¹⁹⁰.

Las técnicas de juego articular comienzan con las compresiones pasivas¹⁸⁸. La exploración se basa en la provocación de dolor mediante la carga de diversas estructuras de la articulación en diferentes direcciones. Estas técnicas no son dolorosas en articulaciones sanas¹⁴⁴, ya que en condiciones fisiológicas el ligamento lateral (estructura que limita el movimiento) impide la lesión de la zona bilaminar. Por el contrario, si el ligamento lateral está sobreestirado pueden provenir sensaciones dolorosas de diferentes partes de la cápsula o de la zona bilaminar, debido a la buena inervación de esta última²⁰⁸. Durante la compresión pasiva, la musculatura masticatoria no está activa o no está cargada. Como ya ha sido explicado con anterioridad, las superficies articulares temporales y condilares se descartan como posible causantes de dolor provocado y reproducible, ya que no están inervadas. Por todo ello, los dolores provocados por las compresiones dorsales y/o dorsocraneales son un indicio de inflamaciones en una o más zonas de la ATM¹¹⁴. Su fiabilidad diagnóstica ha sido demostrada en exploraciones clínicas²⁰⁹.

Como los pacientes con dolor pueden informar de una manera relativamente exacta sobre sus dolores actuales²¹⁰, se emplea la información que proporcionan para realizar el diagnóstico diferencial. Coincidentes con los puntos ergonómicos faciales, existen 7 compresiones pasivas. Después de cada una de ella se pregunta al paciente si se le han producido dolor y si se padecía ya en la anamnesis o si únicamente se ha producido tras la aplicación de la carga momentánea. Describimos así, tres estados de la zona bilaminar: 1) Adaptación: dolor no detectable ni en la anamnesis ni bajo compresión (relaciones fisiológicas o adaptación perfecta). 2) Compensación: ningún dolor en la anamnesis, pero dolor provocable y reproducible con la compresión pasiva (capsulitis

compensada). 3) Descompensación: dolor individual detectable y provocable, tanto en la anamnesis como con las compresiones pasivas (capsulitis descompensada).

Además podremos, mediante el diagnóstico correspondiente, indicar el vector de carga, en función de la dirección en la que la compresión pasiva produce dolor. En el caso de no existir dolor, no existe medicamente ninguna indicación obligatoria de tratamiento²¹¹. Para explorar la cápsula articular y los ligamentos se realizan traslaciones y tracción¹⁸⁸. Por un lado, mediante estas técnicas provocamos dolor, y por otro, determinamos la sensación final. Diversos estudios muestran la elevada concordancia entre interexaminadores^{205,209}.

Los ligamentos están constituidos por tejido conectivo denso y fibras de colágeno paralelas, lo cual le dota una alta resistencia ante la carga de tracción elevada. Los ligamentos se pueden estirar aproximadamente entre un 5 y 8 % de su longitud original. Esta escasa capacidad de estiramiento, evita lesiones irreversibles ante picos de carga, además de posibilitar la limitación efectiva de los movimientos condilares protegiendo de este modo las estructuras delicadas.

La cápsula articular presenta menos fibras paralelas y una composición diferente de tipos de colágeno. Además, posee una mayor capacidad de estiramiento. El dolor en la cápsula articular aparece solo en alteraciones inflamatorias y es transmitido por receptores tipo IV al sistema nervioso central. Diferentes neuropéptidos, como noradrenalina (NA) y sustancia P (SP), liberan PG que a su vez aumentan la sensibilidad de los receptores del dolor²¹².

La exploración de la sensación final en la traslación ventral y la tracción caudal se lleva a cabo siempre que en la dirección opuesta se pueda provocar dolor o si terapéuticamente debe cambiarse la posición de la mandibular. La sensación final fisiológica es “ligamentosa dura”.

La cápsula y los ligamentos se pueden acortar como consecuencia de inflamaciones recidivantes o de funciones compresivas específicas. La osteoartrosis y osteoartritis se acompañan con frecuencia de acortamientos y una capacidad de estiramiento limitada de la cápsula articular²¹². Las hipomovilidades de la cápsula articular, también denominadas compresiones articulares funcionales, representan eventualmente una restricción para el tratamiento. Si las restricciones existentes para inadvertidas, el tratamiento se verá dificultado y generalmente su resultado no será estable. La hipomovilidad articular también puede aumentar la actividad muscular sobre los mecanorreceptores de la cápsula, y debe, por lo tanto, descartarse antes del tratamiento

protésico.

1.6.1.7. Exploración de los músculos masticatorios

Para su exploración hay que detectar los denominados puntos gatillo, que se definen como zonas musculares dolorosas a la palpación, que provocan un “dolor referido” fuera de los límites anatómicos del músculo afectado²¹³. Desde el punto de vista clínico y funcional, el dolor en un músculo de la masticación puede deberse a una compensación o descompensación de un problema artrógeno²¹⁴ y parece claro que las alteraciones en el sistema nervioso simpático desempeña un papel muy importante. Para la provocación de dolor muscular se emplean, básicamente, dos técnicas exploratorias: palpaciones musculares y contracciones isométricas. Los resultados de estudios controlados muestran que los resultados de las palpaciones musculares clínicamente no son reproducibles satisfactoriamente en todos los casos y no representan la coincidencia necesaria entre diferentes clínicos²¹⁵. Además, el músculo pterigoideo lateral no es palpable,⁷³ al igual que gran parte del pterigoideo interno.

Por todo ello, se recomienda, como alternativa a la exploración funcional sistemática de los músculos de la masticación las contracciones isométricas. Estas últimas son reproducibles²¹⁶, son objetivables, con alta conformidad interexaminador²¹⁷ y ofrecen la posibilidad de explorar músculos no palpables directamente. La provocación exacta de un músculo doloroso depende de la cantidad de fuerza ejercida, la localización, la dirección de la palpación, el contacto superficial y el conocimiento anatómico del profesional²¹⁸.

1.6.2. Diagnóstico complementario por imagen

La exploración clínica suele acompañarse de un diagnóstico añadido facilitado por técnicas de imagen que permiten el establecimiento de un diagnóstico específico en torno al tipo de trastorno de la ATM²¹⁹. El empleo del examen complementario por imagen permite la detección de anomalías óseas, calcular su severidad, y evaluar la relación cóndilo-fosa. Los cambios óseos relacionados con procesos degenerativos de la ATM, como la osteoartrosis, son la pérdida de espesor articular, erosiones, esclerosis, destrucción de las superficies articulares y formación de osteofitos²²⁰. El examen complementario por imagen es, por lo tanto, un componente esencial en la evaluación diagnóstica de los procesos patológicos que afectan a la ATM²²¹.

En 1998 Yatani y cols²²², realizaron dos estudios con el objeto de evaluar la validez de los diagnósticos realizados mediante la valoración de hallazgos clínicos únicamente. Estos autores realizaron posteriormente resonancias nucleares magnéticas (RNM) de los pacientes analizados y las examinaron para calcular la precisión diagnóstica de la exploración clínica. Determinaron que únicamente el desplazamiento anterior del disco con reducción podía ser diagnosticado mediante la exploración clínica con una considerable precisión. No ocurriendo lo mismo en el caso del desplazamiento anterior del disco sin reducción²²³. Los criterios diagnósticos clínicos empleados en la determinación de los trastornos temporomandibulares ofrecen una insuficiente fiabilidad en la determinación de alteraciones internas y osteoartrosis²²⁴. La determinación de la posición del disco mediante resonancia magnética es de suma importancia, dado que, la anomalía en su posición es un signo crítico de disfunción temporomandibular. Sin embargo, se detectan con cierta frecuencia desplazamientos de disco en individuos asintomáticos. Esto indica, que son precisos más parámetros diagnósticos que ayuden a realizar una correcta valoración clínica. Entre estos hallazgos se incluyen el engrosamiento en el lugar de unión al disco del músculo pterigoideo lateral, rotura de capas retrodiscales y efusión articular, que pueden ayudar indirectamente a sospechar de una disfunción temporomandibular de un modo precoz. Las últimas y mejoradas técnicas de resonancia magnética permitirán una mejor comprensión de la fuentes de dolor de la ATM, así como de las discrepancias encontradas entre los hallazgos en las imágenes articulares y los síntomas del paciente²²⁵. Por otra parte, el dolor de la ATM suele encontrarse relacionado con hallazgos característicos en las imágenes de resonancia nuclear magnética. Sin embargo, el dolor no es *per se* un factor predictivo fiable en relación a la presencia de alteraciones internas de la ATM, efusión o ambas. Por estos motivos, la resonancia nuclear magnética es necesaria para complementar los hallazgos clínicos²²⁶.

A pesar de estas limitaciones existe evidencia científica en relación a la resonancia nuclear magnética como método preciso para el diagnóstico de los tejidos duros y blandos de la ATM²²⁷. La resonancia nuclear magnética es un método fiable y válido para el diagnóstico de la ATM, y con un adecuado entrenamiento junto a criterios diagnósticos bien definidos presenta muy pocas variaciones intra e inter-examinador²²⁸. Incluso, algunos estudios encuentran unos altos grados de correlación inter-ratio sin necesidad de calibración previa siempre que las resonancias ofrezcan una alta calidad de imagen²²⁹. Se trata, por lo tanto, de una técnica fiable y útil en la evaluación de la

patología ósea y para la monitorización de la progresión de procesos como la osteoartritis²³⁰.

Por lo tanto, se puede considerar que en general las técnicas de imagen de elección en pacientes con desórdenes temporomandibulares presentan ciertas desventajas, como ser un método invasivo en el caso de la artrografía, y la disponibilidad clínica y coste de la RNM²³¹. Como consecuencia, algunos estudios han tratado de evaluar la eficacia diagnóstica de otros métodos de obtención de imágenes en la determinación de la posición del disco articular en la ATM. La ultrasonografía (US), dinámica y estática, parece ser un método diagnóstico fiable para detectar la posición normal del disco pero con una insuficiente efectividad en el establecimiento de un diagnóstico correcto para la presencia o ausencia de desplazamientos discales²³².

Además de las alteraciones óseas, otras posibles anormalidades como las causadas por procesos neoplásicos, trastornos del desarrollo o procesos infecciosos pueden manifestarse a nivel de la ATM. En la actualidad, las modalidades empleadas en la evaluación “general” de cambios óseos en la ATM comprenden el uso de la radiografía panorámica, la tomografía convencional lineal o compleja, la tomografía computarizada (TC) helicoidal o “*multi-slice*” y la tomografía computarizada de haz cónico (CBCT). Cabe destacar que la eficacia diagnóstica de estas técnicas son diferentes. La radiografía panorámica ofrece una pobre fiabilidad y baja sensibilidad en la detección de cambios óseos si la comparamos con la tomografía computarizada²²¹. Una revisión sistemática publicada en 2008 ha examinado la eficacia de varias de las técnicas de imagen empleadas para la detección de erosiones en la ATM y osteofitos, obteniendo como método de elección la tomografía computarizada sagital corregida axialmente²³³.

En los últimos años, el CBCT ha sido ampliamente empleado en la evaluación diagnóstica del esqueleto maxilofacial incluyendo la patología de la ATM²³⁴. El CBCT ofrece varias ventajas sobre la radiografía panorámica y la tomografía computarizada convencional: permite la visualización de los componentes óseos en los tres planos del espacio y ofrece una excelente visualización de los cambios óseos en la ATM. A esto hay que unir la posibilidad que ofrece de reconstruir el volumen de la imagen a lo largo del eje condilar longitudinal de la cabeza, permitiendo una fiable evaluación de la relación cóndilo-fosa. En análisis comparativos directos para la detección de erosiones corticales condíleas, el CBCT ofrece una más alta fiabilidad y mayor precisión que las tomografías corregidas y las proyecciones panorámicas de la ATM²³⁵.

Las directrices actuales elaboradas por la Investigación de criterios diagnósticos de

trastornos temporomandibulares¹¹¹ también han recomendado el uso de la TC como la modalidad de elección para la evaluación de cambios óseos en la ATM, tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica clínica²²¹. Teniendo en cuenta las dosis de radiación, es preferible el uso del CBCT al de la tomografía computarizada helicoidal o “*multi-slice*”. Debido a su superior eficacia diagnóstica y a su creciente disponibilidad, es muy probable que el CBCT se convierta en el método de elección para la evaluación de los componentes óseos de la ATM²³⁵.

Uno de los problemas del diagnóstico por imagen de la ATM es la dificultad de visualización de los cambios iniciales, unido a que, son muchas las condiciones patológicas que pueden producir cambios radiográficos similares, implicando todo ello una enorme dificultad para establecer unas fiables y adecuadas asociaciones entre los hallazgos clínicos y radiográficos²³⁶. Además, hay que tener en cuenta que muchos pacientes que presentan alteraciones degenerativas a nivel de la ATM son asintomáticos²³⁷.

1.7. MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEGENERATIVOS DE LA ATM

De modo breve describiremos los distintos enfoques terapéuticos que se contemplan en la actualidad para los trastornos degenerativos. El manejo de las osteoartrosis de la ATM puede dividirse en modalidades no invasivas, mínimamente invasivas, e invasivas o quirúrgicas. Finalmente, en la etapa final de la enfermedad, deben considerarse las modalidades de “salvamento”. La decisión de optar por el tratamiento quirúrgico de la osteoartrosis de la ATM debe basarse en la evaluación de la respuesta individual de la persona a la administración de tratamientos no-invasivos, la forma y función mandibular del individuo mandibular y el efecto que tiene su situación en la calidad de vida de la persona. Los objetivos del tratamiento en la osteoartrosis de la ATM deberían ser: (1) disminuir dolor, hinchazón, y el dolor/espasmo reflejo de los músculos masticatorios; (2) aumentar la función articular; (3) prevenir mayores daños articulares; y (4) prevenir la discapacidad y morbilidad relacionada con la enfermedad. Utilizando un esquema de clasificación basado en signos y síntomas clínicos y evaluación de imágenes, modificado desde que se desarrolló por Steinbrocker y cols²³⁸, presentamos una discusión basada en la evidencia para el tratamiento de la osteoartrosis en la ATM.

Las modalidades no invasivas de tratamiento incluyen el uso de férulas oclusales,

medicación, ortopedia y fisioterapia. En la clínica, el tratamiento más común del dolor de la ATM es el uso de férulas oclusales. Las férulas oclusales son un dispositivo eficaz para proteger la ATM de sobrecarga involuntaria y para reducir la hiperactividad muscular y la tensión articular debida al bruxismo. En un estudio controlado sobre los efectos de la terapia con la férula oclusal en individuos con osteoartrosis de ATM severa, fue encontrada una reducción de los signos clínicos²³⁹. Sin embargo, aún no se ha realizado una evaluación crítica de la terapia mediante el uso de la férula oclusal, debido a la falta de pruebas y su efectividad clínica en aliviar el dolor parece modesta su comparación con los métodos de tratamiento del dolor en general. Ninguno de los estudios de ajuste oclusal proporcionan evidencias que apoyen el uso de este método de tratamiento.

En términos de medicamentos, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, deberían ser usados en un modo autolimitado para tomar ventaja de su farmacocinética. Los relajantes musculares pueden ser útiles para controlar el reflejo muscular masticatorio de espasmos y dolor²⁴⁰. La ortopedia oral, ayudando en el control de los hábitos parafuncionales en muchas personas, también puede proporcionar alivio del espasmo muscular masticatorio y del dolor y, junto con una dieta blanda, disminuirá la carga que sufrirá la articulación durante la función. La reconstrucción de la oclusión proporciona una estabilidad oclusal bilateral, temporalmente durante las primeras etapas del tratamiento, también disminuirá la posibilidad de sobrecarga unilateral de la articulación. Las modalidades terapéuticas físicas actúan como mediadores para reducir la inflamación y el dolor. La aplicación superficial de calor, calor húmedo o frío localizado puede aliviar el dolor lo suficiente como para permitir el ejercicio. Los ejercicios terapéuticos están diseñados para aumentar la fuerza muscular, reducir las contracturas articulares y mantener un rango funcional de movimiento. El ultrasonido, la estimulación electrogalvánica y las técnicas de masaje también son útiles para reducir la inflamación y el dolor²⁴¹.

En 2001 Nicolakis y cols²⁴² evaluaron los movimientos activos y pasivos de la mandíbula, las de técnicas de terapia manual y las técnicas de relajación fueron utilizados en el manejo de 20 personas consecutivas con osteoartrosis de la ATM. Después del tratamiento (de 46 días de media), el dolor en reposo se redujo en 20 personas en un 80%, y no hubo ningún deterioro funcional en el 37% de las 20 personas (siete personas).

Brevemente, las modalidades de tratamiento minimamente invasivas comprenden el empleo de inyecciones, artroscopia y artrocentesis. Las modalidades invasivas comprenderían los procedimientos quirúrgicos²⁴³.

1.8. INFLUENCIA GENÉTICA

1.8.1. Variaciones genéticas

Una variación genética es una diferencia en la secuencia de ADN entre individuos, grupos o poblaciones que tiene una frecuencia de al menos un 1% en la población²⁴⁴. Se puede decir que los polimorfismos genéticos son la base de la evolución y los que se consolidan pueden ser silentes, proporcionar ventajas a los individuos o causar enfermedades²⁴⁴. Aproximadamente 1 de cada 1000 pares de bases del genoma humano difieren entre dos cromosomas homólogos y algunos estudios realizados en distintas poblaciones alrededor del mundo estiman la aparición de variaciones genéticas cada pocos cientos pares de bases. Existen varios tipos de variaciones en el genoma: de un único nucleótido, repeticiones de secuencias, inserciones o deleciones pudiendo afectar a un único par de bases o a cientos²⁴⁵.

Las mutaciones genéticas, , son alteraciones en la secuencia de ADN que no están presentes en la mayoría de los individuos de una especie y asociadas al padecimiento de una enfermedad o una mayor susceptibilidad o riesgo a ella, como consecuencia del daño ocasionado por un agente externo, como puedan ser un virus o la radiación²⁴⁶.

Las variaciones de un único nucleótido constituyen el 90% de los polimorfismos genéticos en el genoma humano. Existen dos tipos de sustituciones en los nucleótidos que pueden dar como resultado este tipo de modificaciones: transición y transversión. En la sustitución por transición tiene lugar el cambio entre bases púricas (A, G) o pirimidinas (C, T) y constituyen 2/3 del total de las variaciones de nucleótido simple. En la transversión se produce una sustitución entre una base púrica y una pirimidica²⁴⁶.

Estos tipos de variaciones no se encuentran uniformemente distribuidas en el genoma humano completo, en los cromosomas o dentro de un mismo cromosoma. Se ha demostrado que la variación de la secuencia de ADN para los cromosomas sexuales es mucho menor. Por otra parte, pueden encontrarse en regiones de codificación proteica o en regiones de regulación no codificantes. Este tipo de variaciones en la región codificante puede resultar un polimorfismo sinónimo o silente no causando cambio

alguno en la secuencia proteica; o bien con repercusión en la secuencia aminoacídica y por lo tanto en la proteína resultante con un cambio de codón. Esta última recibe el nombre de no sinónimo. Si el cambio de un único nucleótido ocurre en una zona codificante puede provocar un cambio de aminoácido en la proteína resultante, y esto puede resultar en una modificación de su actividad o función. Los cambios también pueden modificar su expresión afectando a la cantidad y/o tiempos de producción de una determinada proteína. En otras ocasiones, probablemente la mayoría, los cambios son silentes y no tienen repercusiones funcionales²⁴⁷.

1.8.2. Análisis de las variaciones genéticas

El análisis de las variaciones genéticas permite identificar genes que confieren susceptibilidad a presentar enfermedades²⁴⁶. Se conocen distintas enfermedades determinadas genéticamente como consecuencia de mutaciones o variantes denominadas de «alta penetrancia», ya que los portadores de la variante suelen manifestar la enfermedad con una alta probabilidad. Las variantes que se determinan en la población general suelen ser de «baja penetrancia». En la actualidad muchos investigadores centran sus trabajos en la identificación de variaciones en la secuencia genómica con un alto grado de reproducibilidad y que influyen, con baja probabilidad, sobre el riesgo de padecer una enfermedad. Este tipo de variaciones serían de «baja penetrancia» o variantes que confieren susceptibilidad genética a la enfermedad. Para que esta variante se exprese, a menudo, es necesaria una exposición siendo fundamentales los estudios epidemiológicos para valorar si hay efectos en la salud de la población²⁴⁶.

Cuando el objetivo de un estudio es identificar una variante en un gen relacionado con una enfermedad pueden emplearse diferentes estrategias. En cualquier caso, es necesario obtener evidencia de que una fracción de la enfermedad está determinada genéticamente mediante estudios de agregación familiar o los realizados en gemelos o emigrantes. Asimismo se requiere una identificación de la localización genómica de interés exacta para la enfermedad con determinación de desequilibrios de ligamiento genético en base a haplotipos. Se suele realizar el estudio en familias grandes con varios miembros afectados y de sus análisis se pueden identificar dichas zonas del genoma de interés aunque, generalmente, estos estudios poseen una baja resolución. Las zonas de interés identificadas pueden contener centenares de genes interesantes y miles de

marcadores candidatos. Para identificar con una mayor precisión esos genes de interés y sus variaciones, y una vez identificados son de utilidad, los estudios de asociación genética²⁴⁸.

Han sido empleadas distintas tecnologías de alto rendimiento para descubrir y genotipar variaciones genómicas simples²⁴⁹. Con la llegada de los proyectos de secuenciación a gran escala se han empleado métodos computacionales para identificar polimorfismos simples a partir de bases de datos registradas. Entre los métodos para el descubrimiento y detección de polimorfismos simples se encuentran reacciones bioquímicas que determinan la localización precisa de una posible variación sospechosa y a continuación se determina directamente su identidad mediante la ADN polimerasa.

Existen ambiciosos proyectos internacionales²⁵⁰ y de gran extensión diseñados con el objetivo de determinar los patrones comunes de variación de la secuencia de ADN en el genoma humano y ofrecer la libre disponibilidad de dicha información al dominio público, como pueda ser el proyecto HapMap. Un consorcio internacional está desarrollando un mapa a partir de estos patrones del genoma mediante la determinación de los genotipos de un millón o más variantes de la secuencia, sus frecuencias y el grado de asociación entre ellos, en las muestras de ADN de poblaciones con ascendencia de distintas partes de África, Asia y Europa. El proyecto HapMap permitirá el descubrimiento de variantes de secuencia en el ADN que afectan a la enfermedad común, facilitará el desarrollo de herramientas de diagnóstico y mejorará la capacidad para elegir objetivos terapéuticos.

1.8.3. Relación de la genética con los desórdenes temporomandibulares

La primera referencia en relación al posible papel de los factores genéticos en la etiología de los DTM fue publicada en 1980²⁵¹ por Heigberg y cols, quienes investigaron el síndrome de dolor y disfunción miofascial en 94 parejas de gemelos mono (MZ) y dicigóticos (DZ) obteniendo similares resultados en ambos grupos. Realizando estudios de similar metodología y empleando también muestras de gemelos MZ y DZ, no encontraron tampoco posible relación, Michalowicz y cols²⁵² en su muestra de 494 gemelos ni Matsuka y cols²⁵³ en la suya de 63. En otro estudio de agregación familiar, Raphael y cols²⁵⁴ evaluando las tasas de dolor miofascial en familiares de primer grado vs controles asintomáticos y Liljeström y cols²⁵⁵

estableciendo la posible relación entre la presencia de signos de DTM en madres e hijos tampoco lograron encontrar relación entre DTM y heredabilidad.

Posteriormente, en 2005, Diatchenko y cols²⁵⁶ publicaron un artículo en el que evidenciaban la influencia de los polimorfismos genéticos sobre la sensibilidad individual al dolor y su posible relación con el desarrollo de DTM de tipo muscular. Y en 2008 la AAOP²⁵⁷, a la luz de estos resultados, incluyó entre sus directrices a los factores genéticos en el apartado correspondiente a la etiología de los DTM. La contribución de la genética podría explicar las sustanciales diferencias interindividuales encontradas en los pacientes con DTM, dado que ante similares patologías encontramos diferentes manifestaciones de grados de dolor, disfunción y respuestas al tratamiento²⁵⁸. Además, los DTM muestran una alta comorbilidad apareciendo frecuentemente asociados a otro tipo de desórdenes que la literatura relaciona, a su vez, con genes implicados en procesos que cursan con dolor de tipo musculoesquelético²⁵⁹.

Son numerosos los estudios que han relacionado polimorfismos en genes relacionados con la actividad y metabolismo de catecolaminas con el riesgo, de bajo a alto, de padecimiento de DTM^{130,256,260-262}. En concreto, variaciones a nivel del gen catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) han sido relacionadas con fibromialgia²⁵⁸ y estudios genéticos realizados en gemelos en relación a dolor lumbar y cervical concluyeron que existían rangos de heredabilidad variables desde el 35% al 68%²⁶³. Nyman y cols²⁶⁴ determinaron en su estudio realizado en gemelos que la heredabilidad de dolor combinado lumbar-cervical era casi el doble que la presentada por estas entidades de manera aislada. Ambos procesos, tanto fibromialgia como dolor cervical, parecen poder estar asociados a los DTM^{265,266}. Por lo tanto, cabría esperar que los DTM compartieran factores de riesgo, incluyendo predisposición genética, con este tipo de desórdenes.

Visscher y cols²⁶⁷ en una reciente revisión sistemática observaron que los estudios publicados hasta la fecha aportan escasa y discreta evidencia científica en relación al papel de la herencia en los DTM. Incluyen cinco estudios de agregación familiar^{251-254,268} y dieciséis estudios de asociación genética^{130,256,260,278,269-281}. De los estudios de agregación familiar, cuatro de ellos corresponden a un diseño de estudio genético en gemelos^{251-253,268} y el restante incluye cinco familiares de primer grado con DTM y cinco familiares de primer grado como controles²⁵⁴. Ninguno de ellos encontró evidencia científica de la posible relación genética y concluyen, que probablemente, los factores no genéticos tengan una mayor importancia en la patogénesis de los DTM.

La mayoría de los estudios genéticos realizados en gemelos siguen la metodología clásica, incluyendo gemelos MZ y DZ, y de este modo, al haber sido criados juntos, la influencia del medio ambiente puede ser considerada equivalente. Una mayor prevalencia de dolor TM o rasgo de estudio en gemelos MZ frente a DZ se puede considerar como heredabilidad. Cabe destacar, que en el estudio de gemelos de Michalowicz y cols²⁵² se empleó además una muestra de gemelos MZ separados en su infancia en la que la heredabilidad de los DTM podría considerarse libre de la influencia del medio ambiente y familiar al haber sido criados separados. Sin embargo, no se encontró tampoco relación entre heredabilidad y DTM. En 2012 Plesh y cols²⁶⁸ fueron los primeros en encontrar, en estudio realizado en gemelos, una modesta relación entre factores genéticos y dolor TM evidenciando la posible coincidencia de algunos de estos con los factores etiológicos en la migraña en mujeres. En este estudio se evaluó una muestra de 1236 gemelas MZ y 570 DZ encontrando una mayor concordancia estadísticamente significativa en el grupo de las primeras en el padecimiento de dolor TM y migrañas conjuntamente.

Por el contrario, los estudios de asociación genética establecen asociaciones entre los DTM y variantes genéticas específicas. La mayoría de este tipo de estudios en el campo de los DTM se han centrado en los genes implicados en el sistema catecolaminérgico^{256,260,270,276,277,282} y serotoninérgico^{269,271,273-275}. En el resto de sistemas fisiopatológicos estudiados: adrenérgico²⁷⁸, estrogénico^{279,280} y citoquinético²⁸¹ la evidencia científica es escasa para poder establecer relación con los DTM.

Los resultados más contrastados y consistentes en cuanto al sistema serotoninérgico están en relación con los genes que codifican sus receptores. Distintos SNPs relacionados con la actividad y metabolismo de la serotonina han sido identificados como factores de bajo y alto riesgo en el padecimiento de DTM^{130,269,271-275}. En 2013, de Freitas y cols²⁶⁹ replicaron resultados que anteriormente habían sido determinados encontrando que el genotipo CC del gen *5-HTR2A* es más prevalente en pacientes con DTM frente a los controles.

Por su parte, en relación al sistema catecolaminérgico, variantes genéticas del gen *COMT* han sido relacionadas con diferentes respuestas ante la experimentación de dolor²⁸³. Slade y cols²⁸² relacionaron variantes genéticas de *COMT* con el tratamiento ortodóncico en el desarrollo de DTM hipotetizando que la influencia medioambiental en el desarrollo de DTM solo tendría expresión en aquellos individuos con una variante genética específica. A la luz de sus resultados encuentran que la incidencia de dolor

relacionado con DTM era idénticamente igual en individuos que previamente habían sido sometidos a tratamiento ortodóncico (6.3%) y aquellos que no (5.5%). Por el contrario, en haplotipos sensibilidad-dolor la incidencia de DTM fue de 22.9% para aquellos con tratamiento ortodóncico previo mientras que no se registraron nuevos casos entre aquellos individuos que no lo habían recibido. A pesar del pequeño número de muestra, 186 mujeres, este estudio representa la primera evidencia científica de que el medio ambiente puede actuar como un factor etiológico de riesgo únicamente en aquellos individuos con una determinada combinación de alelos para un polimorfismo pero no para aquellos con combinaciones alternativas de alelos para ese mismo polimorfismo.

Por otra parte, SNPs relacionados con el gen del receptor estrogénico alfa y con genes que codifican enzimas relacionadas con el metabolismo del ácido fólico y la actividad del glutathione fueron identificadas como factores de riesgo de padecimiento de DTM^{262,279,284}.

Variantes genéticas del gen del antígeno humano leucocitario (AHL) para los alelos de clase I A1, A, A3, B7, B14, B35, B44 y de clase II DR1, DR4, DR7 y DR 52 se han asociado con una mayor prevalencia de procesos degenerativos en la ATM, exhibiendo los alelos DR4 y DR52 una mayor agresividad en el proceso degenerativo articular^{285,286}. Alelos homocigotos 2G en el gen *MMP1* (*rs1799750*) fueron relacionados con un mayor riesgo de DTM mostrando la presencia del alelo homocigoto para 1G, y consecuentemente el heterocigoto 1G/2G un efecto protector²⁸⁷.

La asociación de una variante genética polimórfica menor T del TFG- β y homocigótica para los alelos mayor A de la IL-8 incrementan el riesgo de aparición de DTM. Sin embargo, cuando la variante menor T del TFG- β se encontraba asociada a al menos una variante genética IL-8 alelo menor A el riesgo disminuía²⁸¹.

Por otra parte, Etoz y cols²⁸⁸ no encontraron ninguna asociación entre SNPs de la región G308A del gen del TFN- α y prevalencia de DTM. Así como Kim y cols²⁸⁰ no encontraron relación estadística entre SNPs del receptor estrogénico alfa con los DTM. De igual modo, no se han detectado relación entre SNPs y aparición de nuevos casos de DTM en individuos asintomáticos²⁸⁹.

Yamaguchi y cols²⁹⁰ realizaron un estudio de asociación de genoma completo en 146 casos en los que se diagnosticaron cambios degenerativos a nivel de la ATM mediante radiografías panorámicas y/o resonancia nuclear magnética, y 374 controles

identificando 22 locus independientes que parecen podrían guardar relación con los DTM.

Más recientemente, en 2013, el grupo de Slade y cols²⁷² empleó un novedoso método para estudiar interacciones más complejas entre genes y enfermedades, el análisis genético de interacciones entre vías de señalización. En este estudio de casos-controles los casos fueron distribuidos en individuos con DTM que referían dolor localizado e individuos que referían dolor extendido y comparados con un grupo control constituido por individuos sanos. El grupo de sujetos que refería dolor localizado difería del grupo control en polimorfismos del sistema serotoninérgico, mientras que los sujetos que referían dolor generalizado diferían del grupo control en polimorfismos de la vía de señalización del receptor de la célula T. Identificaron 8 SNPs en el gen relacionado con el receptor de células T como predictores en el desarrollo de DTM con dolor generalizado.

Actualmente son muchos los investigadores que defienden la teoría de que el dolor es, en sí mismo, una enfermedad y que la localización del cuerpo donde este se manifiesta no debe ser tan importante como la sensibilidad al dolor determinada genéticamente en cada individuo²⁹¹. De esta manera la transformación en dolor crónico de los DTM como parte de la evolución de la enfermedad, de igual modo que las diferentes respuestas a las terapias de tratamiento, probablemente estén relacionadas con la vulnerabilidad individual al dolor determinado genéticamente. Esto implicaría la posibilidad de identificar a aquellos pacientes que podrían verse beneficiados de determinadas terapias²⁹².

El estudio OPPERA¹³⁰, del que hemos hablado con anterioridad, ha logrado identificar variantes genéticas a nivel de 7 genes que parecen estar relacionados con los DTM: tres polimorfismos del gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1*, un polimorfismo del gen del receptor colinérgico muscarínico 2 *CHRM2*, 2 regiones polimórficas del gen de la proteína quinasa 4 calcio calmodulina dependiente (*CAMK4*), SNP del gen del regulador del desarrollo 1 asociado a interferón *IFRD1* y un polimorfismo del gen quinasa 5 del receptor acoplado a proteína *GRK5* (asociado con alto riesgo DTM). Las variaciones genéticas en *NR3C1* y *CHRM2* relacionadas con bajo riesgo padecimiento DTM, mientras que las asociadas a *GRK5* lo están con alto riesgo. En cuanto a las regiones polimórficas del gen *CAMK4*, *rs3756612* y *rs10491334*, La presencia del alelo menor G en la primera región incrementa el riesgo de DTM mientras que la presencia del alelo menor T en la segunda región disminuye el riesgo. Sin embargo, es

difícil establecer con precisión la interacción entre la actividad de estos genes y los DTM como consecuencia de los pocos datos disponibles. Se cree que muy probablemente, estos genes actúen a nivel celular inhibiendo la acción de la adenilato ciclasa, la degeneración de fosfoinosítidos, mediante la mediación de canales de potasio en el sistema central y periférico, la regulación transcripcional a nivel neuronal, el control sobre los procesos inflamatorios, el crecimiento y diferenciación de células específicas durante el desarrollo embrionario y la regeneración tisular, fosforilación y regulación o activación de receptores acoplados a proteínas G. Sin embargo, se ha hipotetizado, que causas más heterogéneas como los factores ambientales podrían estar involucrados en el debut de nuevos casos agudos de DTM frente a DTM crónicos. De hecho cuando ha evaluado la aparición de nuevos casos de DTM en 2737 individuos inicialmente libres de DTM no se ha hallado correlación alguna entre polimorfismos genéticos y la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Recientemente, en 2016, una revisión sobre el papel de los factores genéticos en la etiología de DTM²⁹³ resume los resultados de numerosos estudios que han identificado genes como altos o bajos factores de riesgo etiológicos. Una mayor comprensión en este campo permitiría conseguir diagnósticos mas precoces y terapias más efectivas interfiriendo la expresión de genes relacionados con el riesgo de desarrollo de DTM.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Diferentes estudios han implicado a procesos inflamatorios en la patogénesis de los DTM^{109,294} como sustrato inicial desencadenante de un proceso degenerativo en desarrollo que finaliza en trastorno temporomandibular establecido. Recientemente, evidencia científica sólida ha demostrado la relación directa entre niveles sobreexpresados de interleuquina 1- β con un inicio de la patología osteoartrósica²⁹⁵ responsable de la degeneración cartilaginosa y la inhibición en la síntesis de proteoglicanos²⁹⁶. Asimismo se ha determinado en modelo animal *in vivo* la asociación entre equilibrios disparejos entre el factor de crecimiento transformante β y la interleuquina 1 β a favor de la segunda, con una degeneración articular exacerbada en un contexto de estimulación transgénica²⁹⁷.

Basándonos en estas observaciones, se plantea que existen pacientes que presentan niveles alterados de secreción de interleuquina 1beta (IL-1 β), interleuquina 1alpha (IL-1 α), antagonista del receptor de la interleuquina 1 (IL-1ra) que pudiera estar influido por factores hereditarios modificados a nivel de las regiones reguladoras y/o codificantes. Estas variaciones genéticas podrían entrañar un riesgo aumentado de padecer un trastorno temporomandibular.

Por lo tanto, la hipótesis planteada en el presente estudio es la siguiente: **“Las variaciones genéticas a nivel de la secuencia codificante del *cluster* del gen de la interleuquina 1, podrían tener un efecto directo/indirecto en la predisposición en un contexto degenerativo facilitado a nivel de la articulación temporomandibular, pudiendo incentivar el desarrollo de desórdenes temporomandibulares en pacientes sometidos a tratamiento ortodóncico”.**

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GENERALES

- Dar sustento bibliográfico al contexto actual de los desórdenes temporomandibulares en relación a su etiología, distribución y diagnóstico para la elaboración de un protocolo de diagnóstico clínico.
- Describir los procesos biológicos asociados a la patología degenerativa de la articulación temporomandibular.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos genéticos en relación a los genes codificantes de la interleuquina 1 alpha, interleuquina 1 beta y antagonista del receptor de la interleuquina 1 en población española.
- Determinar la influencia de las variaciones genéticas a nivel del *cluster* del gen de la *IL1B* (*rs1143634*), *IL1A* (*rs1800587*), *IL1RN* (*rs419598*) en los desórdenes temporomandibulares en población española.
- Determinar la influencia de factores genéticos y clínicos específicos en la predisposición a sufrir trastornos temporomandibulares tras el tratamiento ortodóncico en población española.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

En el presente estudio ha sido realizada una búsqueda bibliográfica de la literatura científica en relación a la patología de la articulación temporomandibular y su regulación molecular. Para ello se emplearon esencialmente cinco bases de datos bibliográficas electrónicas (Cochrane, MEDLINE, PubMed, SciELO, Scopus) y buscadores genéricos de exploración en la red global. Los términos empleados (MesH) en la búsqueda, usando diversas combinaciones e incluyendo la combinación de términos cruzados además de, tener en cuenta los criterios de inclusión pautados, fueron: “*temporomandibular disorders*” AND “*molecular degeneration*”, “*degenerative joint disease*”, “*temporomandibular joint*” AND “*pathology*”, “*osteoarthritis*” AND “*tmj*”, “*osteoarthrosis*” AND “*TMJ*”. En relación a los criterios empleados en la búsqueda manual adicionalmente realizada, estos consistieron en mostrar preferencia por los meta-análisis y las revisiones sistemáticas, publicaciones recientes y revistas incluidas en el *Journal of Citation Reports* (JCR).

4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Para la puesta en prueba y demostración de la hipótesis planteada, se ha llevado a cabo un estudio casos-contrroles, mediante el análisis de los datos recogidos en las correspondientes historias clínicas, exploraciones clínicas y toma de muestras de los pacientes tratados en el Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. El posterior análisis genotípico de las muestras ha sido realizado en el contexto del Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial y en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

4.3.1. Sujetos

En el estudio participaron pacientes seleccionados consecutivamente en el Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, previa invitación de los mismos.

Este estudio fue llevado a cabo bajo el pleno conocimiento y consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes, de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos descrito en la Declaración de Helsinki²⁹⁸. Asimismo el presente trabajo cuenta con la aprobación del Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla para la investigación en humanos que fue aprobado con fecha 25 de Mayo de 2013.

La selección de la muestra se realizó en base a criterios de inclusión/exclusión establecidos: pacientes con una edad igual o superior a 17 años tratados en el Departamento de Ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento terapéutico y/o farmacológico de cualquier patología relacionada con la articulación temporomandibular; pacientes que aun presentando signos y/o síntomas de trastornos temporomandibulares no cumplieran con la edad mínima establecida en el estudio; pacientes con patologías sistémicas severas; pacientes cuyo genotipado contemplaba dudas de ambigüedad para uno o más alelos en el *cluster* del gen especificado.

4.3.2. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó atendiendo a la frecuencia de presentación de la variación genotípica especificada a nivel del gen de la interleuquina 1 en diagnósticos que se consideraron inequívocamente con algún grado de alteración temporomandibular previo al tratamiento ortodóncico y en controles no afectados. Con un error alfa del 5% y una potencia estadística del 80%, para encontrar una relación entre la aparición de la lesión y la variación en la secuencia genómica de los individuos afectados, y partiendo de una frecuencia del 40% en el grupo control y una frecuencia del 60% en el grupo de casos, determinamos en nuestro estudio piloto previo que serían necesario un tamaño muestral de al menos 108 pacientes. A este resultado se incluyó una estimación al alza para cubrir potenciales pérdidas en el estudio²⁹⁹ de un 20% de valor marginal. La muestra final del presente estudio, teniendo en cuenta los datos anteriores, se estimó finalmente en ~130 pacientes.

4.3.3. Distribución muestral

En el presente estudio, la muestra se dividió en dos grupos de estudio, según la presencia o no de algún síntoma y/o signo potencialmente relacionado con desórdenes temporomandibulares^{111,300,301}. El primer grupo de estudio, afecto, se compuso de todos aquellos individuos que presentaban algún rasgo identificado por la literatura científica como indicativo de DTM (palpación positiva a nivel articular y/o zonas circundantes^{302,303}, sintomatología positiva referida por el paciente^{111,300}, presencia de ruidos articulares durante la exploración, limitación de apertura y/o lateralidades mandibulares^{111,300}, y predisponente de DTM (presencia de mordida cruzada³⁰⁴, presencia de mordida abierta intraoral³⁰⁵⁻³⁰⁷, discrepancia mic-rc ≥ 4 mm y ausencia de 5 ó más piezas posteriores³⁰⁴).

En segundo grupo, control, se incluyeron todos aquellos individuos sin ningún rasgo indicativo o predisponente, según la literatura científica, de DTM.

4.4. VARIABLES ANALIZADAS

Se recogieron un total de 30 variables³⁰⁰⁻³⁰⁷ de cada uno de los pacientes divididas en variables pre- y postratamiento ortodóncico.

4.4.1. Variables diagnósticas pretratamiento ortodóncico

El reconocimiento de un cambio funcional en la oclusión del sujeto, así como las variables clínicas recogidas, se han realizado en base a trabajos previamente publicados^{111,120} y consistió en la determinación de cualquier cambio en sus patrones habituales, haciendo así posible la medición de cualquier cambio funcional en la mandíbula. De esta manera fue detectado cualquier cambio funcional ocasionado por una interferencia oclusal que conllevara un reflejo que pudiera alterar el patrón de movimiento en la interfaz de la oclusión del sujeto. Se empleó la colocación de rollos de algodón para separar las arcadas dentarias en los segmentos posteriores durante 5 minutos antes de la realización de cualquier medida. Los signos clínicos recogidos considerados como potencialmente relacionados con disfunción temporomandibular fueron la apertura bucal aumentada, la limitación del movimiento mandibular (apertura y/o lateralidades), historia previa de bloqueo mandibular y/o luxación, el dolor al

movimiento de la mandíbula, sonidos articulares (clic/crepitación) y sensibilidad o dolor a la palpación de los músculos masticatorios, previamente establecidos por otros autores^{126,308}.

- Variables diagnósticas objetivas (cuantificadas por el investigador)

Género y edad. Fueron registrados de cada uno de los pacientes los datos de género y edad.

Diagnóstico. Se especificó si tras el estudio diagnóstico el paciente era candidato a tratamiento ortodóncico u ortodóncico-quirúrgico en base a los criterios diagnósticos, así como todos aquellos casos compensados dentoalveolarmente (tratamiento exclusivamente ortodóncico) realizados tras rechazar el paciente la primera opción de tratamiento quirúrgico.

Tipo de tratamiento. Indicado si el paciente recibía tratamiento ortodóncico por primera vez o si, por el contrario, se sometía a un retratamiento.

Maloclusión. Pacientes clasificados en función de su clase esquelética, empleando el valor de *Wits Appraisal*, en clase I, II o III con valores de 0 ± 2 , >2 y <2 respectivamente³⁰⁹.

Palpación muscular. Considerando como positivos todos aquellos casos en los que el paciente refería dolor a la palpación de la zona articular y/o zonas circundantes asociadas^{114,302,303}. Palpación realizada empleando los dedos índice y medio sobre los músculos de un lado mientras se usa la mano opuesta para apoyar la cabeza. La mandíbula debe encontrarse en situación de reposo sin que exista contacto dentario aunque, si es necesario, indicar al sujeto que apriete ligeramente los dientes y se relaje para identificar la localización del músculo y asegurar el lugar correcto de palpación. Teniendo en cuenta que la localización y sensación de la percepción del dolor puede variar de un individuo a otro es necesario llevar a cabo la palpación y aplicación de presión en diferentes áreas del músculo. Se le indica al paciente que debe indicar si siente dolor a lo largo del examen. Palpación de los músculos extraorales a) temporal (fibras posteriores, medias y anteriores); b) masetero (origen; cuerpo e inserción); c)

región mandibular posterior (estilohioidea, digástrico posterior); d) región submandibular (pterigoideo medial, suprahioideo, digástrico anterior). Palpación de músculos intraorales: pterigoideo lateral y tendón del temporal. Palpación articular: a) polo lateral (colocando el dedo índice por delante del tragus de la oreja, sobre la ATM identificando la traslación del polo hacia delante en apertura bucal); b) inserción posterior (colocación bilateralmente de los dedos meñiques en los meatos del sujeto mientras abre ligeramente la boca).

Tipo de crecimiento vertical. Registrados los parámetros ángulos goníacos superior e inferior³⁰⁵⁻³⁰⁷.

Resalte. Indicando como resalte sobre-aumentado todos aquellos casos con un valor superior a 6-7 mm^{304,310}.

Discrepancia relación céntrica-máxima intercuspidación. Considerando como valores de normalidad 0-4 mm³⁰⁴.

Mordida cruzada. Presencia o no de mordida cruzada anterior y/o posterior uni o bilateral³⁰⁴.

Colapso posterior. Determinado como positivo para ausencia de 5 ó más piezas posteriores^{304,311,312}.

Grado de hiperlaxitud. En base a estudios previos de asociación entre los TTM y la hipermovilidad articular generalizada como factor predisponente a los desplazamientos de disco de la ATM en asociación a parafunciones o traumas^{313,314} se registró la hiperlaxitud articular y ligamentosa. La hipermovilidad articular generalizada puede ser el resultado de defectos del colágeno como ocurre en el síndrome de Ehlers-Danlos, pero también puede ocurrir sin dichos defectos, situación que se conoce como hipermovilidad articular generalizada benigna³¹⁵. Para su graduación se empleó el sistema introducido por Carter y Wilkinson³¹⁶ en 1964 y modificado posteriormente por varios autores³¹⁷. En definitiva los criterios contemplados fueron: grado 1 de hiperlaxitud: Hiperextensión pasiva del pulgar derecho e izquierdo superior a 90°. Grado 2: Aposición pasiva del pulgar al antebrazo. Grado 3. Hiperextensión del codo

derecho e izquierdo superior a 10°. Grado 4. Hiperextensión de la rodilla derecha e izquierda superior a 10°. Grado 5. Flexión del tronco tocando con las palmas de las manos en el suelo sin doblar las rodillas. De este modo, se asignó a cada paciente por cada criterio positivo un punto, siendo 9 puntos la máxima puntuación. La puntuación cuatro o superior es calificada como hiperlaxitud ligamentosa.

Chasquidos ATM. Detección de sonidos articulares en ATM derecha y/o izquierda durante la exploración clínica³⁰⁰.

Dinámica mandibular. La exploración de la dinámica mandibular¹¹⁴ se ha llevado a cabo para determinar los rangos de apertura y lateralidad, así como para la detección de chasquidos en la ATM derecha y/o izquierda^{111,300}. Registrados rangos de apertura y lateralidades indicando todos aquellos casos en los que existía un rango aumentado de movilidad, así como limitación en los movimientos^{111,300}.

- Variables diagnósticas subjetivas (referidas por el paciente)

Recogida de los síntomas de disfunción de la ATM mediante la detallada y exhaustiva recolección de información en la anamnesis al paciente, gracias a su colaboración, en torno a: a) el padecimiento de dolor, malestar o discomfort en el complejo maxilar, mandibular; b) en la región de la ATM y/o c) percepción de sonidos en la región temporomandibular durante el transcurso de la exploración clínica, así como d) la reseña de historia previa de bloqueos articulares y e) percepción de ruidos articulares espontáneos en la actividad diaria^{111,300}. Adicionalmente, se empleo un cuestionario de hábitos parafuncionales para registrar la existencia de bruxismo y onicofagia.

4.4.2. Variables diagnósticas y clínicas postratamiento ortodóncico

- Variables postratamiento objetivas

Palpación muscular. Considerando como positivos todos aquellos casos en los que el paciente refería dolor a la palpación de la zona articular y/o zonas circundantes asociadas^{302,303}. Palpación realizada empleando los dedos índice y medio sobre los músculos de un lado mientras se usa la mano opuesta para apoyar la cabeza. La

mandíbula debe encontrarse en situación de reposo sin que exista contacto dentario aunque, si es necesario, indicar al sujeto que apriete ligeramente los dientes y se relaje para identificar la localización del músculo y asegurar el lugar correcto de palpación. Teniendo en cuenta que la localización y sensación de la percepción del dolor puede variar de un individuo a otro es necesario llevar a cabo la palpación y aplicación de presión en diferentes áreas del músculo. Se le indica al paciente que debe indicar si siente dolor a lo largo del examen. Palpación zona articular en polo lateral, inserción posterior y diagnóstico en regiones periarticulares para la palpación muscular de temporal (fibras posteriores, medias y anteriores), masetero (origen, cuerpo e inserción)¹¹⁴.

Chasquidos ATM. Detección de sonidos articulares en ATM derecha y/o izquierda durante la exploración clínica³⁰⁰.

Dinámica mandibular. Registrados rangos de apertura y lateralidades indicando todos aquellos casos en los que existía un rango aumentado de movilidad, así como limitación en los movimientos^{111,300}.

Extracciones. Indicado si han sido o no realizadas como parte del tratamiento ortodóncico, especificando el tipo de patrón extractivo^{318,319}: primeros y/o segundos premolares superiores y/o inferiores; extracción de primeros o segundos molares superiores e inferiores; extracción de un incisivo inferior o extracciones con patrón asimétrico.

Avance mandibular. Se indicaron todos aquellos casos en los que se había empleado algún tipo de dispositivo de avance mandibular como parte del tratamiento ortodóncico.

Uso de elásticos intermaxilares. Recogiendo todos aquellos casos en los que fueron empleados y especificando el tipo: de clase I, II ó III uni o bilaterales; de mordida cruzada anterior uni o bilaterales; de mordida cruzada posterior uni o bilaterales; de mordida tijera uni o bilaterales; anteriores (de línea media (indicando su dirección: de derecha a izquierda o viceversa), triángulos bilaterales o de sobremordida (en caja)).

- Variables diagnósticas subjetivas (referidas por el paciente)

Recogida de los síntomas de disfunción de la ATM mediante la detallada y exhaustiva recolección de información en la anamnesis al paciente, gracias a su colaboración, en torno a: a) el padecimiento de dolor, malestar o disconfort en el complejo maxilar, mandibular; b) en la región de la ATM y/o c) percepción de sonidos en la región temporomandibular durante el transcurso de la exploración clínica, así como d) la reseña de historia previa de bloqueos articulares y e) percepción de ruidos articulares espontáneos en la actividad diaria^{111,300}.

4.5. SELECCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA GENOTIPADO (*IL1B*, *IL1A* e *IL1RN*)

4.5.1. Toma de muestras

Las muestras se obtuvieron gracias a la recolección de saliva de cada uno de los pacientes en los correspondientes tubos de ensayo (*Oragene-DNA*, *DNA Genotek Inc*, *Canada*) siguiendo las instrucciones del fabricante: 1) Depositado de saliva directamente de la cavidad oral al tubo de recolección hasta que la cantidad de saliva líquida alcance la línea de llenado. 2) Sellado del tubo de recolección mediante aposición de tapa hermética, empujándola con la solución de estabilización que pasa de la tapa al tubo para mezclarse con la saliva. Asegurarse de que la tapa esté correctamente cerrada. 3) Homogeización de solución de estabilización y muestra recogida mediante agitado a temperatura ambiente durante 5 segundos .

4.5.2. Procesado de las muestras y determinación de los genotipos

Tras la adecuada conservación y estricta codificación para la identificación de las muestras estas fueron procesadas en para realizar el análisis genotípico con el objeto de identificar las variaciones mencionadas a nivel de la secuencia tal y como se plantea en la hipótesis del estudio. Se realizó la extracción del ADN a partir de las muestras obtenidas (*Oragene-DNA*, *DNA Genotek Inc*, *Canada*) y a partir del ADN total se realizó la detección de las variaciones especificadas a nivel del *cluster* de la *IL1* mediante cebadores específicos seleccionados a nivel del gen *IL1A* (*rs1800587*), *IL1B* (*rs1143634*), *IL1RN* (*rs419598*)³²⁰.

Las secuencias del “*cluster*” del gen *IL1* fueron amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante *HotStar Taq polymerase* (Qiagen, Hilden, Alemania) empleando una concentración final de 2,5 mM de MgCl₂. La amplificación de cada fragmento que contienen las variaciones en la secuencia se lleva a cabo empleando cebadores en cantidades no equimolares, de tal manera que, durante los ciclos iniciales de la reacción de amplificación se obtiene ADN de cadena doble, pero cuando se agota el cebador en cantidades limitantes, el cebador en exceso genera ADN de cadena sencilla. Por lo tanto, se genera ADN tanto de cadena sencilla como doble que tras un proceso de desnaturalización se hibridan con sondas específicas unidas a marcadores cromógenos fluorescentes para cada uno de los posibles alelos. Es decir, se efectuó la hibridación inversa con sondas específicas para determinar los genotipos de los pacientes para los tres genes de los amplicones generados.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1. Fiabilidad y precisión de las mediciones

Los procedimientos fueron llevados a cabo por dos operadores experimentados y previamente calibrados (E.S.B) y (R.B.R). La cuantificación del error en las mediciones fueron evaluadas mediante la realización de mediciones dobles de repetición separadas en el tiempo. Para las variables cuantitativas se realizaron cálculos empleando el test *t de Student* para muestras pareadas, considerando como indicativo de concordancia entre los valores medios la ausencia de significancia estadística entre las medidas orginales y las repetidas³²¹. Por otra parte, además de calcular los valores estadísticos simples y ponderados del índice de concordancia *k* para determinar el acuerdo intraexaminador sobre la clasificación distintiva entre sujetos afectos y sujetos control, adicionalmente se calculó el coeficiente de correlación intraclases en términos absolutos. Por último la precisión del método se calculó a partir de la siguiente ecuación: $SE = \sqrt{(\sum d^2 / 2n)}$, donde *d* es la diferencia entre las mediciones dobles y *n* el número de pares de mediciones.

4.6.2. Análisis de distribuciones, frecuencias y análisis estadístico inferencial

El primer paso fue la compilación de todos los datos en formato Excel para su procesado inicial y posterior exportación al programa SPSS (versión 22.0).

Se realizó un análisis estadístico univariante para el cálculo de las frecuencias, medias, desviaciones estándar así como rangos y límites superiores e inferiores.

Se emplearon tablas de contingencia para determinar las distribuciones de genotipo y las frecuencias alélicas en relación a los polimorfismos descritos en el “*cluster*” del gen *IL1*, en los sujetos de ambos grupos.

El cumplimiento de los criterios de normalidad de la muestra se determinó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Una vez establecida la adecuación de la muestra para un análisis no paramétrico, el cálculo estadístico inferencial para establecer el potencial de asociación con cada variable relacionada con los DTM fue examinado independientemente para cada marcador del “*cluster*” del gen *IL1*. El riesgo de padecer un trastorno temporomandibular, asociado con los genotipos de riesgo, se cuantificó mediante el cálculo de la Odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante un análisis de regresión logística condicional “backward”. En este mismo sentido, para analizar y corregir la medida en la que los parámetros clínicos (edad, sexo, maloclusión, hiperlaxitud, dolor, chasquidos de articulación, limitación de lateralidades y apertura) interfirieron con el grupo de pacientes de con signos y síntomas de trastornos temporomandibulares y el grupo control de sujetos no afectados se incluyó en un nuevo análisis de regresión logística binaria el efecto de dichos valores para el ajuste del riesgo observado. El valor de la significancia estadística se estableció en un valor de p inferior al 0,05. Todos los análisis de datos se efectuaron empleando el programa informático SPSS (versión 22.0; LEAD Technologies, Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

5. RESULTADOS

5.1. FIABILIDAD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO

Tras la valoración de las medidas iniciales y finales, realizadas por duplicado por dos operadores (E.S.B y R.B.R), se estimó el error inter e intraobservador para determinar la concordancia y fiabilidad de método. El índice k fue cuantificado con un valor mínimo de 0.64 y un máximo de 1.0 entre todas las variables medidas. Asimismo, se obtuvieron valores de correlación no estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre las medidas iniciales y duplicadas y con un coeficiente de correlación intraclassa máximo de 0,96 y mínimo de 0,75.

5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En el presente estudio participaron inicialmente un total de 152 pacientes, 52 varones (34,2 %) y 100 mujeres (65,8 %), con una edad media de $27,91 \pm 10,19$ años. Atendiendo a las características identificadas por la literatura científica como factores de riesgo de DTM^{111,300,301}, detalladas en el apartado de material y métodos, la muestra total fue dividida en dos grupos en función de la existencia de cualquier factor asociado a patología global a nivel de la articulación, conformando un grupo de casos (89 individuos; 58,6%) y controles (63 individuos; 41,4%).

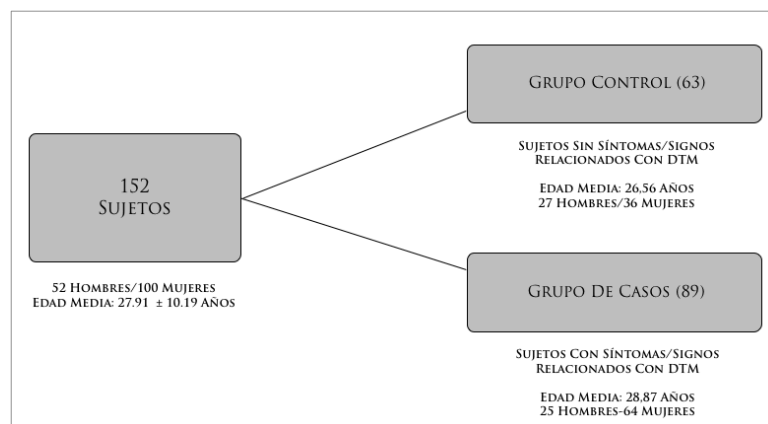


Figura 1. Muestra total inicial de estudio (n=152).

Este diseño de casos y controles permitió la realización de sub-agrupaciones binomiales para cada una de las variables relacionadas con la afectación temporomandibular. En las tablas 1 y figura 2 se describen las características clínicas de la muestra inicial de estudio. De este modo podemos señalar que la proporción de pacientes afectados y no afectados en relación a la presencia de ruido articular previo al inicio del tratamiento ortodóncico resultó positiva en el 32,23% total de la muestra (n:49) y negativa en el 67,77% (n:103).

En cuanto a los resultados de la exploración articular, inicialmente, la palpación de la ATM y zonas circundantes resultó dolorosa o positiva en el 38,8% de la muestra (n:59 individuos). En cuanto a la autoevaluación del paciente, el 21,7% (n:33) refirió sintomatología positiva en su vida cotidiana y tan solo el 3,9% (n:6) bloqueos mandibulares ocasionales o frecuentes previos al tratamiento de ortodoncia.

En relación a la adecuada dinámica mandibular, se determinó que el 15,1% (n:23) del total de la muestra presentaba desviación en la apertura bucal, cuyo rango en milímetros se encontraba aumentado tan solo en el 3,9% (n:6) y limitado en el 11,2% (n:17).

En cuanto a las distribuciones maloclusivas tras realizar estudio y diagnóstico ortodóncico se observó que el 48% de la muestra correspondía a una clase esquelética I, el 25% a una clase II y el 27% a una clase III en base al parámetro del *Wits Appraisal*³⁰⁹. Intraoralmente de los 152 pacientes sometidos a estudio, 45 (29,6%) presentaban mordida cruzada de al menos una pieza dentaria al inicio del tratamiento. Asimismo, en el plano vertical el 7,2% (n:11) de la muestra total presentó mordida abierta intraoral con evidencia cefalométrica de un ángulo goníaco inferior superior a la norma clínica en el 29,6% (n:45) de los sujetos. En el plano sagital el resalte se registró como aumentado en el 7,2% (n:12) de la muestra. Por otra parte, tan solo en el 5,3% (n:8) se observó que la diferencia entre la posición de relación céntrica y máxima intercuspidad era igual o superior a 4 mm. En la mayoría de los sujetos examinados se registró un grado 0 de hiperlaxitud (42,8%; n:65) según la escala de 0 a 9 de Beighton seguidos por aquellos que presentaron un grado moderado de 2 en dicha escala (17,1%; n:26) y un grado de 4 (11,8%; n:18). Por detrás encontramos aquellos que presentan un grado 1 (3,3%; n:5), 3 (3,95%; n:6), 5 (3,3%; n:5), 6 (5,9%; n:9), 7 (2,6%; n:4), 8 (3,3%; n:5) y 9 (3,95%; n:6).

La totalidad (100%) de los sujetos incluidos en el presente estudio se sometió a

tratamiento ortodóncico siendo el 96,1% de la muestra sometida a tratamiento ortodóncico exclusivamente y el 3,9% un tratamiento combinado con cirugía ortognática. Del 96,1% que fue sometido a tratamiento únicamente ortodóncico, el 11,8% correspondían a casos diagnosticados como quirúrgicos que fueron compensados dentoalveolarmente.

En cuanto a la existencia de hábitos parafuncionales se describió la existencia de hábito de onicofagia en el 11,8% (n:18) de los sujetos y hábito bruxista en el 13,85% (n:21). (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas de la muestra de estudio (n=152)

Parámetros Clínicos	Muestra Inicial (n=152) n (%)
Edad Media (años)	27,91
Género n (%)	
Hombres	52 (34,2)
Mujeres	100 (65,8)
Retratamiento	
Si	9 (5,9)
No	143 (94,1)
Maloclusión (<i>Wits Appraisal</i>)	
Clase I	73 (48)
Clase II	38 (25)
Clase III	41 (27)
Palpación ATM Pretratamiento	
Positiva	59 (38,8)
Negativa	93 (61,2)
Crecimiento Vertical	
Norma Clínica	141 (92,8)
Aumentado	11 (7,2)
Ángulo Goníaco Superior	
Disminuido	73 (48)
Norma Clínica	70 (46,1)
Aumentado	9 (5,9)
Ángulo Goníaco Inferior	
Disminuido	29 (19,1)
Norma Clínica	78 (51,3)
Aumentado	45 (29,6)
Resalte	
Norma Clínica	140 (92,1)
Aumentado	12 (7,9)
Discrepancia Rc-mic	
<4 mm	144 (94,7)
≥4 mm	8 (5,3)
Mordida Cruzada Anterior	

Si	45 (29,6)
No	107 (70,4)
Mordida Cruzada Posterior Derecha	
Si	36 (23,7)
No	116 (76,3)
Mordida Cruzada Posterior Izquierda	
Si	33 (21,7)
No	119 (78,3)
Colapso Posterior	
Si	14 (9,2)
No	138 (90,8)
Grado Hiperlaxitud (Test Beighton)	
Grado ≥ 3	102 (67,2)
Grado ≤ 4	47 (30,8)
NR	3 (2)
Click Articular Pretratamiento	
Si	49 (32,2)
No	103 (67,8)
Apertura Aumentada	
Si	6 (3,9)
No	146 (96,1)
Limitación Apertura Bucal	
Si	17 (11,2)
No	135 (88,8)
Limitación Lateralidades Pretratamiento	
Si	46 (30,3)
No	106 (69,7)
Lateralidad Disminuida Pretratamiento	
Normal	106 (69,7)
Disminuida	46 (30,3)
Desviación Apertura Pretratamiento	
Si	23 (15,1)
No	129 (84,9)
Desviación Cierre Pretratamiento	
Si	26 (17,1)
No	126 (82,9)
Sintomatología Pretratamiento	
Si	33 (21,7)
No	119 (78,3)
Bloqueo Mandibular Pretratamiento	
Nunca	146 (96,1)
Ocasional	4 (2,6)
Frecuente	2 (1,3)
Onicofagia	
Si	18 (11,8)
No	134 (88,2)
Bruxismo	
Si	21 (13,8)
No	131 (86,2)

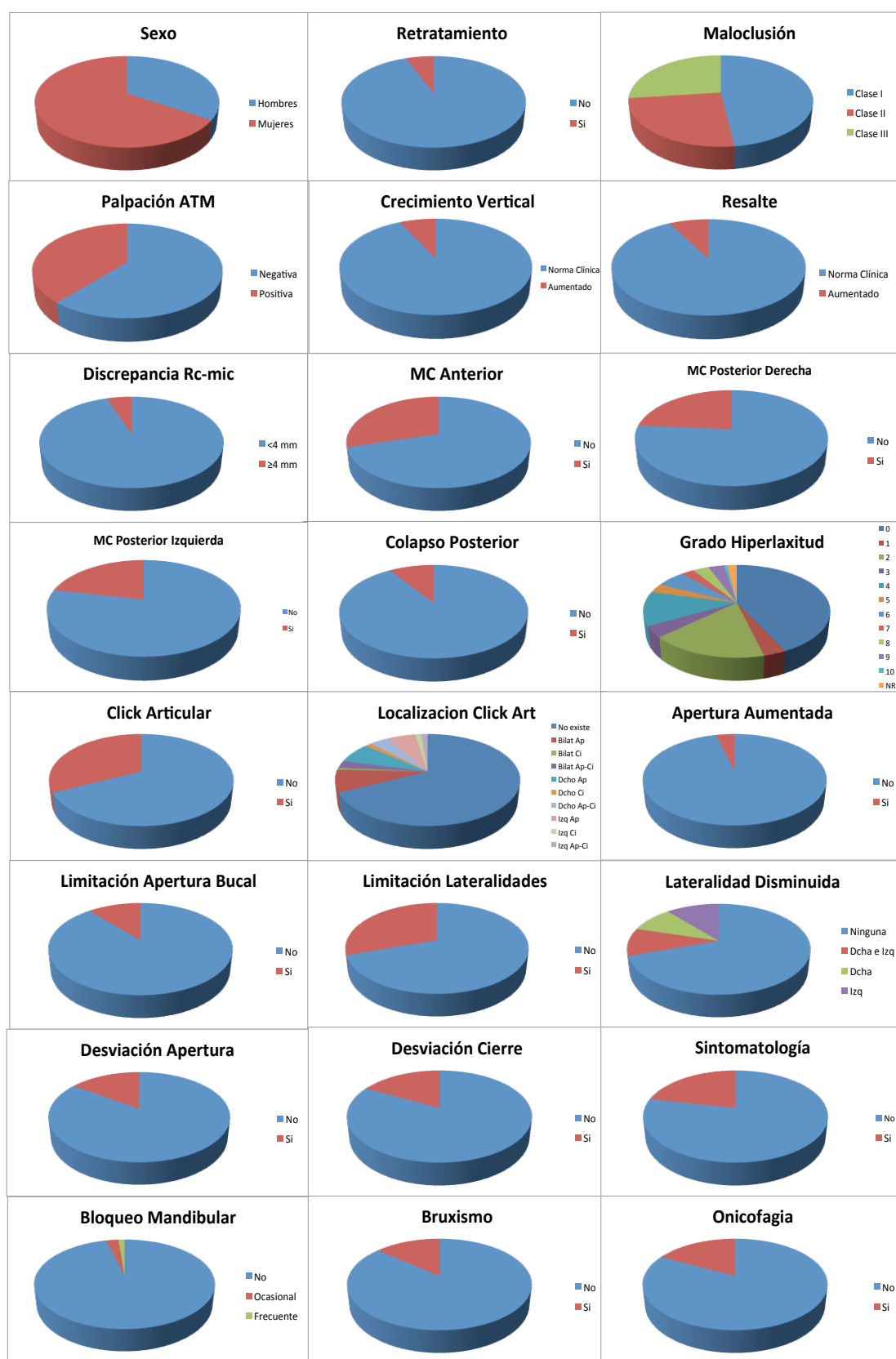


Figura 2. Gráfico representativo, de la distribución en cuanto a las características clínicas de los sujetos analizados en la muestra total (n=152) previas al tratamiento ortodóncico: sexo; retratamiento; maloclusión (Wits Appraisal); palpación ATM; crecimiento vertical; resalte; discrepancia Rc-mic; presencia de mordida cruzada; colapso posterior; grado de hiperlaxitud (test de Beighton); click articular;

limitación apertura bucal; limitación lateralidades; sintomatología (referida por el paciente), historia previa de bloqueos mandibulares, onicofagia y bruxismo.

5.3. CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En cuanto a las frecuencias alélicas y distribuciones genotípicas observadas en los pacientes del presente estudio (Tabla 2), observamos que el 68.5% de los sujetos homocigóticos para el alelo C del polimorfismo del gen de IL1A padecieron TTM frente al 50.8% que no. De igual modo, el 84.3% de los sujetos homocigóticos para el alelo C del gen de la IL1RN (rs419598) padecieron TTM, frente al 63.5% que no.

Por otra parte, podemos apreciar que existe, entre los individuos afectados y no afectados, una baja proporción de sujetos con el genotipo 22 para la IL-1.

Tabla 2. Distribuciones genotípicas y frecuencias alélicas para las variaciones a nivel del cluster del gen de la IL1 (*IL1A*, *IL1B*, *IL1RN*), en pacientes afectados de trastornos temporomandibulares y sujetos control.

Gen	Afectos TTM (n=89)					Controles (n=63)				
	Fr G [n(%)]			Fr A [n(%)]		Fr G [n(%)]			Fr A[n(%)]	
	CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T
IL1A	61	26	2	148	30	32	28	3	92	34
(rs1800587)	(68.5)	(29.2)	(2.3)	(83.1)	(16.9)	(50.8)	(44.4)	(4.8)	(73)	(27)
IL1B	14	42	33	70	108	11	18	34	40	86
(rs1146634)	(15.7)	(47.2)	(37.1)	(39.3)	(60.7)	(17.5)	(28.6)	(53.9)	(31.7)	(68.3)
IL1RN	75	9	5	159	19	40	20	3	100	26
(rs419598)	(84.3)	(10.1)	(5.6)	(89.3)	(10.7)	(63.5)	(31.7)	(4.8)	(79.4)	(20.6)

TTM: trastornos temporomandibulares; **G:** genotípicas; **A:** alélicas; **Fr:** frecuencias; **IL1A:** gen de la interleuquina 1 alfa; **IL1B:** gen de la interleuquina beta; **IL1RN:** receptor antagonista del la interleuquina 1.

5.4. ASOCIACIÓN DE RIESGO DE PADECER TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES TRAS TRATAMIENTO ORTODÓNCICO Y FACTORES CLÍNICOS PRE-TRATAMIENTO

Entre nuestros resultados no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto edad, sexo, tipo de tratamiento, maloclusión, y el padecimiento de TTM ($p > 0,05$). Tampoco parecen ser factores predictivos de TTM, según nuestros resultados, el patrón de crecimiento vertical, la presencia de resalte superior a 6-7 mm ni la existencia de hábitos parafuncionales como onicofagia o bruxismo.

Por otro lado, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a potenciales afectaciones a nivel temporomandibular tras el tratamiento ortodóncico en aquellos pacientes que durante la exploración clínica existe detección de ruidos articulares en la exploración clínica ($p = 0.027$), la historia previa de bloqueos mandibulares ($p = 0.007$), hiperlaxitud moderada-severa ($p = 0.007$) así como la presencia de disminución en los rangos normales de apertura bucal ($p = 0.014$) y lateralidades ($p = 0.033$) previos al inicio del tratamiento de ortodoncia (Tabla 3).

Tabla 3. Factores clínicos pretratamiento de ortodoncia y riesgo asociado de padecimiento de TTM.

Parámetros Clínicos	Casos* (n=19) n	Controles (n=81) n	Valor p**	OR	IC 95%	
					Limite Inferior	Limite Superior
Edad Media (años)	26,89	29,78	0,081			
Género n (%)			0,092	2,974	0,799	11,069
Hombres	3	29				
Mujeres	16	52				
Retratamiento			0,323	0,951	0,905	0,999
Si	0	4				
No	19	77				
Maloclusión (Wits Appraisal)			0,849			
Clase I	10	38				
Clase II	4	22				
Clase III	5	21				
Palpación ATM Pretratamiento			0,062	0,381	0,136	1,07
Positiva	12	32				
Negativa	7	49				
Crecimiento Vertical			0,953	1,069	0,113	10,153
Norma Clínica	18	77				
Aumentado	1	4				
Ángulo Goníaco Superior			0,412			
Disminuido	9	43				
Norma Clínica	10	33				
Aumentado	0	5				
Ángulo Goníaco Inferior			0,919			
Disminuido	4	17				
Norma Clínica	9	42				
Aumentado	6	22				
Resalte			0,652	1,471	0,273	7,928
Norma Clínica	17	75				
Aumentado	2	6				
Discrepancia Rc-mic			0,881	0,844	0,093	7,68
<4 mm	18	76				
≥4 mm	1	5				
Mordida Cruzada Anterior			0,856	0,901	0,291	2,787
Si	5	23				
No	14	58				
Mordida Cruzada Posterior Dcha			0,468	1,634	0,43	6,217
Si	3	19				
No	16	62				
Mordida Cruzada Posterior Izq			0,899	0,923	0,27	3,162
Si	4	16				
No	15	65				
Colapso Posterior			0,796	1,244	0,237	6,525
Si	2	7				
No	17	74				
Grado Hiperlaxitud (Test Beighton)			0,007**			
0	4	38				
1	0	2				
2	2	14				
3	2	3				
4	4	9				
5	3	1				
6	0	5				
7	2	2				
8	2	1				
9	0	4				
NR	0	2				
Click Articular Pretratamiento			0,027**	0,325	0,116	0,905
Si	11	25				
No	8	56				
Localización Click Art Pre-tto			0,042**			
No existe	8	56				
Bilateral Ap	2	1				
Bilateral Ci	0	2				
Bilateral Ap-Ci	1	1				
Dcho Ap	4	6				

Dcho CI	1	1				
Dcho Ap-CI	0	5				
Izq Ap	1	4				
Izq CI	0	1				
Izq Ap-CI	2	0				
Apertura Aumentada Pre-tto			0,953	1,069	0,113	10,153
Si	1	4				
No	18	77				
Limitación Ap Bucal Pre-tto			0,033**	0,265	0,073	0,954
Si	5	7				
No	14	74				
Limitación Lateralidades Pre-tto			0,348	0,614	0,22	1,712
Si	8	25				
No	11	56				
Lateralidad Disminuida Pre-tto			0,195			
Ninguna	11	56				
Dcha e Izq	1	8				
Derecha	5	7				
Izquierda	2	3				
Desviación Apertura Pre-tto			0,014**	4,212	1,254	14,149
Si	6	8				
No	13	73				
Localización Desviación Ap Pre-tto			0,028**			
No	13	73				
Dcha	5	5				
Izq	1	3				
Desviación Cierre Pre-tto			0,06	2,937	0,923	9,346
Si	6	11				
No	13	70				
Localización Desviación CI Pre-tto			0,1			
No	13	70				
Dcha	1	4				
Izq	5	7				
Sintomatología Pretratamiento			0,056	0,365	0,127	1,05
Si	8	17				
No	11	64				
Bloqueo Mandibular Pre-tto			0,007**			
Nunca	15	79				
Ocasional	3	1				
Frecuente	1	1				
Onicofagia			0,35	1,982	0,462	8,505
Si	3	7				
No	16	74				
Bruxismo			0,722	0,749	0,152	3,696
Si	2	11				
No	17	70				

5.5. ASOCIACIÓN DE RIESGO DE PADECER TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES Y LA RELACIÓN CON EL PERFIL GENÉTICO DEL CANDIDATO A ORTODONCIA

Con respecto a la prevalencia de genotipos, hemos observado que existen diferencias estadísticamente significativas para las variaciones en el gen *IL1A* en sujetos homocigotos para el alelo 1 y la presencia de ruidos previos al inicio del tratamiento de ortodoncia con un riesgo estimado de 3.539 veces mayor comparativamente con pacientes heterocigóticos/homocigóticos para el alelo 2 ($p = 0.001$; IC 95%: 1.598-7.837).

Tabla 4. Genotipos de las variaciones a nivel del *cluster* del gen de la IL1, en relación al riesgo de padecer trastornos temporomandibulares.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>Riesgo Padecimiento TTM</i>			
		<i>Gc</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p*</i>
IL1A	rs1800587	CC vs CT/TT	3.539 _{Rp}	1.598-7.837	0.001*
IL1B	rs1143634	CC vs CT/TT	3.788 _{Av}	0.982-14.536	0.040*
IL1B	rs1143634	CT vs TT/CC	3.218 _{LAp}	1.121-9.239	0.024*
IL1B	rs1143634	TT vs CC/CT	1.990 _{PGp}	1.032-3.834	0.039*
IL1RN	rs419598	CC vs CT/TT	2.466 _{Rp}	0.966-6.102	0.046*
IL1RN	rs419598	CC vs CT/TT	2.756 _{LLp}	1.061-7.159	0.032*
IL1RN	rs419598	CT vs TT/CC	4.134 _{PGp}	1.733-9.865	0.001*

TTM: trastorno temporomandibular; Rp: ruido articular pretratamiento; Av: avance mandibular; LAp: limitación apertura bucal pretratamiento; PGp: patología global pretratamiento; LLp: limitación lateralidades pretratamiento; SNP: nucleótido de nucleótido simple; IL1A: gen interleuquina 1 alfa; IL1B: gen interleuquina 1beta; IL1RN: antagonista del receptor de interleuquina 1; *OR*: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; *p**: significancia en análisis de regresión logística binaria.

A nivel del gen *IL1B* encontramos asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a la predisposición a padecer trastorno temporomandibular en aquellos sujetos con necesidad de realizar un avance mandibular compensatorio forzado en el contexto de una homocigosidad para el alelo 1 de dicho gen (OR 3.778; $p = 0.040$; IC 95%: 0.982-14.536). Los sujetos heterocigotos para este gen con un grado variable de limitación de la apertura bucal pretratamiento presentan un riesgo estimado de 3.218 mayor de sufrir TTM ($p = 0.024$; IC 95% 0.982-14.536) comparativamente a sujetos con otro perfil genético (Tabla 4).

En cuanto a las variaciones descritas a nivel del gen *IL1RN*, encontramos un riesgo aumentado de 2.466 mayor ($p = 0.046$; IC 95% 0.966-6.102) entre los sujetos homocigotos para el alelo 1 en los que se detecta la presencia de ruidos articulares previos al inicio del tratamiento de ortodoncia y de 2.756 ($p = 0.032$; IC 95% 1.061-7.159) entre aquellos en los que se detecta limitación en los movimientos de lateralidad mandibular. De igual modo, observamos un riesgo de 4.134 veces mayor ($p = 0.001$; IC 95% 1.733-9.865) entre los sujetos heterocigotos.

6. DISCUSIÓN

Los desórdenes temporomandibulares (DTM) o trastornos temporomandibulares (TTM) constituyen un grupo de trastornos musculo-esqueléticos ante los que el profesional encuentra con mucha frecuencia grandes dificultades en torno a su diagnóstico y tratamiento, a pesar de la experiencia acumulada con la que cuenta la investigación de carácter básico y clínico en este campo³²². Su origen y localización en diferentes áreas del sistema estomatognático, y su cercanía con otros órganos y estructuras anatómicas hacen que su manifestación, con cierta frecuencia, recuerde a signos y síntomas de otros cuadros patológicos pertenecientes a otras especialidades médicas conduciendo a errores diagnósticos³²³.

El presente estudio ha pretendido estudiar la posible relación de los polimorfismos genéticos de la IL-1 α , IL-1 β y IL1RN con los desórdenes temporomandibulares. El análisis de estas variaciones genéticas nos podría permitir identificar aquellos individuos con una mayor susceptibilidad a desarrollar un desorden de este tipo, lo cual sería de gran utilidad antes de plantearnos iniciar el tratamiento de ortodoncia. Con este propósito se seleccionó un grupo de 152 pacientes en nuestro centro, representativos del medio poblacional y de la subpoblación española. El análisis de variables clínicas efectuado se tomó en base a trabajos previos de Riolo y cols³⁰⁰ y las guías diagnósticas del RD/TMD^{111,114} siguiendo una base metodológica similar.

La prevalencia de los DTM es alta, afectando a más de 10 millones de americanos cada año³²⁴. Entre este tipo de desórdenes, los trastornos degenerativos o enfermedad articular degenerativa representan, además, un importante subgrupo¹¹¹ dada su alta prevalencia en la población afectando, en el caso de la OA en concreto, a un 90% de los individuos de en torno a los cuarenta años de edad^{107,325}. Los cambios degenerativos aumentan con la edad, y parecen estar presentes en el 80% de los individuos con edades comprendidas entre los 60 y 89 años³²⁶. Estudios en cadáveres encuentran cambios degenerativos en muestras de edades inferiores³²⁷ aunque son muy pocos los estudios que evalúan la prevalencia de OA en ATM en población joven. Zhao y cols³²⁸, en 2011, determinan en su muestra de estudio con unas edades comprendidas entre 11-30 años que aunque la OA ATM está relacionada con la edad, esta no es un factor crucial. En

base a nuestros resultados no podemos establecer una relación directa entre la edad y el padecimiento de DTM.

En relación a la etiología de la patología articular degenerativa, de igual modo que ocurre con los DTM en su conjunto, es compleja y multifactorial^{257,329} y los principales factores parecen ser aquellos en relación con la capacidad adaptativa del huésped (estatus general de salud, edad, condiciones sistémicas asociadas, y factores hormonales) y condiciones mecánicas (historia previa de traumas, parafunción, oclusión inestable, sobrecarga funcional y aumento de la fricción intraarticular)^{64,67,72,85}. En resumen, una excesiva carga mecánica sobre un cartílago articular “normal” o una carga fisiológica sobre un cartílago patológico pueden resultar en una alteración de la homeostasis de la matriz cartilaginosa³³⁰ iniciando el proceso degenerativo. En un primer lugar, los DTM tienen un origen no inflamatorio. Posteriormente, el proceso patológico está caracterizado por un deterioro y abrasión del cartílago articular unido a un engrosamiento local asociados ya, a cambios inflamatorios secundarios²⁹⁶.

Del mismo modo que ocurre con los DTM^{50,99,331-333}; la prevalencia de la OA de la ATM parece ser mayor en el sexo femenino³²⁸ especialmente tras la finalización de la pubertad, durante los años reproductivos, sugiriendo un importante papel hormonal en el desarrollo del proceso. En nuestra muestra de estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas aunque limitadas entre los diferentes sexos y la predisposición a padecer TTM.

Registramos el grado de hiperlaxitud de cada uno de los individuos de la muestra empleando la escala de 0 a 9 de Beighton³¹⁵ (leve 0-2; moderada 3-4; severa 5-9). Los estudios muestran una mayor prevalencia de hiperlaxitud ligamentosa benigna e hipermovilidad condilar en sujetos con DTM³³⁴⁻³³⁶. En base a nuestros resultados encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al grado de hiperlaxitud de los sujetos de estudio ($p = 0.007$).

La sensibilidad o dolor a la palpación muscular manual es uno de los signos clínicos más importantes ya que parece encontrarse presente en el 90% de los sujetos con DTM^{302,303}. Sin embargo, presenta como inconvenientes la imposibilidad de cuantificar los resultados y una baja reproductibilidad^{302,303}.

La literatura científica identifica la ausencia de 5 ó más piezas posteriores^{304,311,312,337} como factor de riesgo de los DTM. Wang y cols³¹² encuentran que aquellos individuos con pérdidas dentarias en los sectores posteriores presentan una mayor prevalencia de DTM, especialmente en mujeres jóvenes con un menor número de piezas ausentes pero afectando a un mayor número de cuadrantes. En base a nuestros resultados no podemos establecer una mayor prevalencia de TTM en aquellos individuos que presentan ausencias dentarias posteriores igual o superior a 5 piezas.

En relación al tratamiento de ortodoncia, fueron recogidas ciertas variables previas al inicio del tratamiento y otras durante/después el desarrollo del mismo. Cada uno de los pacientes fue codificado en base a su clase esquelética³⁰⁹ indicando la presencia o no de mordida cruzada³⁰⁴. Durante el transcurso de su tratamiento se recogió el tipo de tratamiento realizado, el uso de elásticos (y su tipo) y si se habían realizado, o no, extracciones terapéuticas no encontrando diferencias estadísticamente significativas en relación a ninguna de estas variables pre- y postratamiento de ortodoncia.

Existe una larga controversia acerca del papel de la oclusión^{304,338-343} en la predisposición, iniciación y perpetuación de los DTM sin embargo la evidencia es escasa³⁴³. Ciertos tipos de maloclusiones^{301,344} parecen tener más posibilidades de desencadenar una patología a nivel de la ATM aunque, existen individuos normooclusivos con DTM³⁴⁵. En nuestra muestra de estudio no encontramos relación directa entre el tipo de maloclusión esquelética y la prevalencia de TTM.

La literatura no parece encontrar diferencias estadísticamente significativas en relación a la realización de extracciones como parte del tratamiento ortodóncico en sujetos con DTM^{318,319}. En nuestra muestra, la prevalencia de DTM en aquellos individuos a los que se les realizaron extracciones no es superior a aquella registrada en los sujetos a los que no se les realizaron exodoncias como parte del plan de tratamiento de ortodoncia. Por otra parte registramos si se llevo a cabo avance mandibular como parte del tratamiento ortodóncico y si, de haberlo hecho, fue uni o bilateral. La literatura científica no parece encontrar una mayor prevalencia de DTM tras el tratamiento con sistemas de avance mandibular como el Herbs³⁴⁶⁻³⁴⁹. Nosotros, de igual modo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la posible relación avance mandibular-TTM.

En relación a la presencia de ruidos articulares, sintomatología (referida por el paciente

e independiente de los resultados de la exploración clínica) y alteración en la dinámica mandibular previa y posterior al tratamiento encontramos a la luz de nuestros resultados diferencias estadísticamente significativas entre los TTM y la presencia de ruidos articulares pretratamiento, alteraciones en la dinámica mandibular como limitación y presencia de desviación en la apertura bucal, así como historia previa positiva de bloqueos mandibulares. En relación a las variables postratamiento hallamos relación directa entre la prevalencia de TTM y la presencia de ruidos articulares durante la exploración clínica, limitación de las lateralidades mandibulares, desviación tanto en la apertura bucal como en el cierre y sintomatología referida por el paciente. Estudios recientes muestran en modelo animal la disminución del rango de movilidad mandibular en estadios tempranos de OA en la ATM³⁵⁰. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de hábitos parafuncionales, como onicofagia y bruxismo, previas al inicio del tratamiento ortodóncico y el riesgo de padecer un trastorno temporomandibular durante el tratamiento

Estudios recientes han implicado a procesos inflamatorios en la patogénesis de la OA¹⁰⁹. Varias investigaciones evidencian que los niveles de IL-1 β parecen encontrarse incrementados durante los estadios iniciales de la OA^{295,296} dando lugar a una destrucción del cartílago e inhibición de la síntesis de proteoglicanos. La IL-1 β es, por otra parte, al menos uno de los activadores de los mecanismos implicados en la remodelación ósea. Algunos autores han señalado que tanto la IL-1 β como la IL-1 α inducen el aumento de la activación y proliferación de células clásticas a través de la vía RANKL³⁵¹.

Como se puede ver, son un importante número de estudios los que han relacionado la expresión de los niveles de citoquinas inflamatorias con los cambios degenerativos en la ATM. Los mediadores inflamatorios podrían ser partícipes, por lo tanto, de la patogénesis de los DTM. Algunos estudios han mostrado, también, concentraciones de IL-1 β , tumor de necrosis tumoral alfa, IL-6, e IL-8 significativamente más altas en el fluido sinovial de pacientes con trastornos temporomandibulares que en los individuos sanos³⁵². En concreto, se han encontrado concentraciones de IL-6 significativamente más altas en pacientes con cambios articulares degenerativos que en el resto de pacientes^{152,353}. Entre nuestros resultados encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos homocigotos para el alelo 1 y la detección de ruidos

articulares en la exploración clínica previa al inicio del tratamiento de ortodoncia, así como una baja proporción de sujetos homocigotos para el alelo 2 en el grupo afecto y control. En relación a las variaciones en el gen *IL1B* observamos un riesgo estimado de 3.218 entre los sujetos heterocigotos comparativamente con otros genotipos.

La acción pro-inflamatoria de la IL-1 aparece antagonizada por la proteína IL1ra codificada por el gen *IL1RN*. Existe mucha controversia en la literatura con respecto a la modulación de los niveles de IL1ra como consecuencia de la existencia de polimorfismos específicos que se encuentran localizados en el gen de la codificación de *IL1RN*. El polimorfismo +2018T>C en el exón 2 del gen se encuentra en completo desequilibrio en el ligamiento genético con una penta-alélica 86 bp número variable de repetir tándem polimorfismo en intrón 2 del gen, el cual está estrechamente vinculado al aumento de la producción de IL1ra³⁵³ e IL1 β *in vitro*^{354,355}. El polimorfismo +2018 ha sido también vinculado con otro tipo de patologías sistémicas como el esófago de Barret y el cáncer de esófago con un ambiente procitoquínico similar al descrito en el contexto degenerativo articular^{356,357}. En nuestra muestra de estudio encontramos una baja proporción de sujetos homocigotos para el alelo 2 del gen de la *IL1RN* y diferencias estadísticamente significativas para aquellos homocigotos para el alelo 1 en relación a la presencia de ruidos articulares (OR 2.466; p = 0.046; IC 95% 0.966-6.102) y a la limitación de las lateralidades (OR 2.756; p = 0.032; IC 95% 1.733-9.865) previas, ambas, al inicio del tratamiento ortodóncico.

En este sentido, el aumento en el antagonista competitivo de la IL1 de acción inflamatoria podría estar asociado con una menor tasa de remodelación ósea. Cualquier desequilibrio en los niveles de citoquinas en el eje de IL1- β /IL 1ra podría tener influencia en la frecuencia de aparición y posterior evolución de los trastornos temporomandibulares. Esto es ejemplificado en recientes estudios donde se pone de manifiesto la contribución de las citoquinas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y el TNF α en el desarrollo de la enfermedad degenerativa articular¹⁰⁹. Por el contrario, se asocia al TGF β con la regeneración articular. En 2009 Lim y cols realizaron un estudio en modelo animal para demostrar que bajo el balance entre IL-1 β and TGF β subyacía el desarrollo de la osteoartritis temporomandibular. De este modo, explicaban que la IL-1 β inhibe la expresión de TGF β como parte del desarrollo de la patología. En dicho estudio se empleó un modelo de ratón “*wild-type*” y un modelo de ratón

osteoartrítico Col1-IL1 β XAT para demostrar la inversa relación en la expresión entre IL-1 β y TGF β . Los autores concluyeron que etiológicamente la IL-1 β estaba relacionada con la patología articular y que además inhibía la expresión de TGF β . Esta última, por el contrario, se relacionó con la mejora de la patología articular.

Los datos actuales sugieren que los conocidos alelismos en IL1- β de alguna manera podrían participar en una comunicación con su antagonista competitivo, donde el alelo 2 IL1RN bajo análisis (IL-1RN*2), o algún alelo desconocido fuertemente asociado, podría desempeñar un papel decisivo en el control de la producción de IL1- β . Consecuentemente, ejerciendo una repercusión negativa/positiva en los trastornos degenerativos de la ATM. Además, algunos autores han mencionado incluso que el alelo 2 IL1RN, y no los polimorfismos de la IL1- β , podría ser el regulador clave de la producción de IL1- β , al menos en los modelos *in vitro* e *in vivo* algunas enfermedades inflamatorias³⁵⁸.

En nuestra muestra de estudio, observamos una distribución genotípica y frecuencia alélica similar a otras poblaciones. En cuanto a las diferencias estadísticamente significativas en relación a las variaciones genéticas a nivel del gen de IL1A, IL1B Y IL1RN, observamos que resultan positivas la presencia de ruidos articulares pretratamiento, limitación de apertura bucal y lateralidades pretratamiento, realización de avance mandibular como parte del tratamiento ortodóncico y presencia de patología global postratamiento

El perfil poblacional de la muestra empleada para la realización de este estudio es un perfil que obedece a criterios de inclusión semi-rígidos con un umbral de edad no restrictivo en cuanto a la edad más frecuente de aparición de trastornos degenerativos, en torno a los cuarenta años de edad¹⁰⁸. No obstante las distribuciones alélicas, genotípicas son asimilables a las determinadas en trabajos anteriores en subpoblación española que permiten establecer tendencias de asociación entre los parámetros clínicos temporomandibulares y las bases genéticas analizadas en este trabajo. Asimismo hemos de destacar que el tamaño muestral establecido, a pesar de ser razonable, probablemente no arroje conclusiones estadísticamente definitivas y sólidas en su totalidad en base a la determinación del tamaño muestral establecida gracias al presente trabajo. Sin embargo

los resultados obtenidos y analizados en el estudio sirven de base para la propia delimitación de necesidades muestrales y en función de la tendencia observada, exigirán una necesaria adaptación del tamaño muestral previamente determinado.

Por otra parte, los 152 sujetos que conforman la muestra de estudio del presente estudio han sido clasificados en casos/controles en base al empleo de su historia y examinación clínica mediante una adaptación del eje I del RCD/TMD^{111,114}. Algunas medidas no empleadas en el presente trabajo, y evaluadas por el eje II del RCD/TMD^{111,114}, serían no haber prestado especial atención a aspectos psicosociales de especial relevancia y mayor prevalencia entre los pacientes de DTM, tales como ansiedad y depresión^{359,360}. Aspectos que, además, representan una alta prevalencia en población general afectando, en el caso de la depresión a más de 300 millones de personas según datos de la OMS (<http://www.oms.org>). Sin embargo, a pesar de poder ofrecer una discriminación o diagnóstico diferencial más preciso requeriría el empleo de cuestionarios/test validados cuya interpretación puede ser controvertida y/o errónea de no ser realizados por un especialista en psiquiatría o psicología.

A la luz de las dificultades existentes en torno a la obtención de un diagnóstico y sobretodo una clara predicción de la condición patológica en relación a la ATM²⁶¹, somos conscientes que el diagnóstico complementario por imagen parece ser imprescindible. Sin embargo, aunque las técnicas de imagen han mejorado la precisión diagnóstica no siempre ofrecen una debida correlación con los signos y síntomas clínicos, de igual modo que no siempre existe una clara correlación entre signos clínicos y los síntomas referidos por el paciente^{361,362}. La resonancia nuclear magnética es señalada por muchos estudios como un método fiable y valido para el diagnóstico de la ATM, que con un adecuado entrenamiento unido a criterios diagnósticos bien definidos ha evidenciado presentar muy pocas variaciones intra e inter-examinador.¹⁸² Sin embargo para la visualización de cambios degenerativos el método de elección sería la tomografía computarizada y más en concreto la de haz cónico “cone-beam” que ha parece ser, según estudios recientes¹⁹² la técnica de elección para la visualización de cambios óseos y erosiones. A pesar de ello, y conociendo la limitación del estudio, no consideramos aceptable desde el punto de vista ético la realización de pruebas diagnósticas de imagen previas al inicio del tratamiento de tratamiento de ortodoncia

únicamente con el fin de establecer un diagnóstico más preciso y una más fiable confección del diseño de casos-contróles.

7. CONCLUSIONES

1. Las distribuciones alélicas y genotípicas en población española sometida a tratamiento ortodóncico son similares a las encontradas en otros estudios de asociación genética a nivel mundial.
2. Existe riesgo aumentado de TTM tras tratamiento ortodóncico en aquellos pacientes en los que durante la exploración clínica existe detección de ruidos articulares ($p = 0.027$), que poseen historia previa de bloqueos mandibulares ($p = 0.007$), hiperlaxitud moderada-severa ($p = 0.007$) así como la presencia de disminución en los rangos normales de apertura bucal ($p = 0.014$) y lateralidades ($p = 0.033$) previos al inicio del tratamiento de ortodoncia.
3. Los sujetos homocigóticos para el alelo 1 del gen *IL1A* tienen un riesgo 3.539 veces mayor comparativamente con pacientes heterocigóticos/homocigóticos para el alelo 2 de sufrir un trastorno temporomandibular.
4. A nivel del gen *IL1B* encontramos asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a la predisposición a padecer trastorno temporomandibular en aquellos sujetos con necesidad de realizar un avance mandibular compensatorio forzado en el contexto de una homocigosidad para el alelo 1 de dicho gen.
5. Los sujetos heterocigotos para este gen con un grado variable de limitación de la apertura bucal pretratamiento presentan un riesgo estimado de 3.218 mayor de sufrir TTM ($p = 0.024$; IC 95% 0.982-14.536) comparativamente a sujetos con otro perfil genético.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burdi AR. Morphogenesis. In: Sarnat BG, Laskin D.M: The temporomandibular joint: a biological basis for clinical practice. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 36-47.
2. Perry HT, Xu Y, Forbes DP. The embryology of the temporomandibular joint. *Cranio*. 1985; 3(2): 125-132.
3. Merida Velasco JR, Rodriguez Vazquez JF, Jimenez Collado J. The relationships between the temporomandibular joint disc and related masticatory muscles in humans. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51(4): 390-395; discussion 395-396.
4. Valenza V, Farina E, Carini F. The prenatal morphology of the articular disk of the human temporomandibular joint. *Ital J Anat Embryol*. 1993; 98(4): 221-230.
5. Furstman L. The early development of the human temporomandibular joint. *Am J Orthod*. 1963; 49(9): 672-682.
6. Ramieri G, Bonardi G, Morani V, Panzica GC, Del Tetto F, Arisio R, et al. Development of nerve fibres in the temporomandibular joint of the human fetus. *Anat Embryol (Berl)*. 1996; 194(1): 57-64.
7. Suzuki A, Iwata J. Mouse genetic models for temporomandibular joint development and disorders. *Oral Diseases*. 2016; 22(1): 33-8.
8. Wilson GH. The anatomy and physics of the temporomandibular joint. *J Nat Dent Assoc*. 1920; 7(5): 414-420.
9. Hylander WL, Bays R. An in vivo strain-gauge analysis of the squamosal-dentary joint reaction force during mastication and incisal biting in *Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*. *Arch Oral Biol*. 1979; 24(9): 689-697.
10. Brehnan K, Boyd RL, Laskin J, Gibbs CH, Mahan P. Direct measurement of loads at the temporomandibular joint in *Macaca arctoides*. *J Dent Res*. 1981; 60(10): 1820-1824.
11. Boyd RL, Gibbs CH, Mahan PE, Richmond AF, Laskin JL. Temporomandibular joint forces measured at the condyle of *Macaca arctoides*. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990; 97(6): 472-479.
12. Smith DM, McLachlan KR, McCall WD. A numerical model of temporomandibular joint loading. *J Dent Res*. 1986; 65(8): 1046-1052.
13. Beek M, Koolstra JH, van Ruijven LJ, van Eijden TMGJ. Three-dimensional finite element analysis of the human temporomandibular joint disc. *J Biomech*. 2000; 33(3): 307-316.
14. Thorogood P. In vitro studies on skeletogenic potential of membrane bone periosteal cells. *J Embryol Exp Morphol*. 1979; 54: 185-207.
15. Kantomaa T, Hall BK. On the importance of cAMP and Ca⁺⁺ in mandibular condylar growth and adaptation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991; 99(5): 418-426.
16. Copray JC, Jansen HW. Cyclic nucleotides and growth regulation of the mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *Arch Oral Biol*. 1985; 30(10): 749-752.
17. Copray JC, Jansen HW, Duterloo HS. Effects of compressive forces on proliferation and matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *Arch Oral Biol*. 1985; 30(4): 299-304.
18. Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials*. 1992; 13(2): 67-97.
19. Faulkner MG, Hatcher DC, Hay A. A three-dimensional investigation of temporomandibular joint loading. *J Biomech*. 1987; 20(10): 997-1002.

20. Mills DK, Fiandaca DJ, Scapino RP. Morphologic, microscopic, and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ disc. *J Orofac Pain*. 1994; 8(2): 136-154.
21. Flygare L, Wendel M, Saxne T, Ericson S, Eriksson L, Petersson A, et al. Cartilage matrix macromolecules in lavage fluid of temporomandibular joints before and 6 months after discectomy. *Eur J Oral Sci*. 1997; 105(4): 369-372.
22. Solberg WK, Hansson TL, Nordstrom B. The temporomandibular joint in young adults at autopsy: a morphologic classification and evaluation. *J Oral Rehabil*. 1985; 12(4): 303-321.
23. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. Normal cartilage structure, biochemistry, and metabolism: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 53(8): 924-929.
24. Pirttiniemi P, Kantomaa T, Salo L, Tuominen M. Effect of reduced articular function on deposition of type I and type II collagens in the mandibular condylar cartilage of the rat. *Arch Oral Biol*. 1996; 41(1): 127-131.
25. Blumenfeld I, Laufer D, Livne E. Effects of transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 alpha on matrix synthesis in osteoarthritic cartilage of the temporo-mandibular joint in aged mice. *Mech Ageing Dev*. 1997; 95(1-2): 101-111.
26. Karaharju-Suvanto T, Peltonen J, Laitinen O, Kahri A. The effect of gradual distraction of the mandible on the sheep temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 25(2): 152-156.
27. Pullinger A, Hollender L. Assessment of mandibular condyle position: a comparison of transcranial radiographs and linear tomograms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60(3): 329-334.
28. Pullinger AG, Hollender L, Solberg WK, Petersson A. A tomographic study of mandibular condyle position in an asymptomatic population. *J Prosthet Dent*. 1985; 53(5): 706-713.
29. Gerber A. Temporomandibular joint and dental occlusion. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1971; 26(2): 119-141.
30. Roberts CA, Tallents RH, Katzberg RW, Sanchez-Woodworth RE, Espeland MA, Handelman SL. Comparison of internal derangements of the TMJ with occlusal findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 63(6): 645-650.
31. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Complejo articular temporomandibular (CATM). En: *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 3ª edición. Madrid: Panamericana; 2009. p. 209-231.
32. Thilander B. The Structure of the Collagen of the Temporo-Mandibular Disc in Man. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22: 135-149.
33. Scapino RP. Histopathology associated with malposition of the human temporomandibular joint disc. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983; 55(4): 382-397.
34. Nagy NB, Daniel JC. Distribution of elastic fibres in the developing rabbit craniomandibular joint. *Arch Oral Biol*. 1991; 36(1): 15-23.
35. Chin LP, Aker FD, Zarrinnia K. The viscoelastic properties of the human temporomandibular joint disc. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54(3): 315-318; discussion 318-319.
36. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. Glycosaminoglycans in normal and osteoarthrotic human temporomandibular joint disks. *Acta Odontol Scand*. 1992; 50(2): 113-119.

37. Bumann A, Carvalho RS, Schwarzer CL, Yen EH. Collagen synthesis from human PDL cells following orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 1997; 19(1): 29-37.
38. Christensen GJ, Nassimbene RD. Attitudes of Colorado dentists concerning expanding the functions of dental auxiliaries. *J Colo Dent Assoc.* 1975; 53(2): 15-20.
39. Rees LA. The structure and function of the mandibular joint. *Br Dent J.* 1954; 96:125-133.
40. Bjornland T, Refsum SB. Histopathologic changes of the temporomandibular joint disk in patients with chronic arthritic disease. A comparison with internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 77(6): 572-578.
41. Testut L, Latarjet A. *Tratado de Anatomia Humana.* 9ªedición. Barcelona: Salvat; 1979.
42. Zimny ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat.* 1988; 182(1): 16-32.
43. Sato S, Kawamura H, Motegi K. Management of nonreducing temporomandibular joint disk displacement. Evaluation of three treatments. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80(4): 384-388.
44. Posselt U, Thilander B. Influence of the innervation of the temporo-mandibular joint capsule on mandibular border movements. *Acta Odontol Scand.* 1965; 23(6): 601-613.
45. Schmolke C. The relationship between the temporomandibular joint capsule, articular disc and jaw muscles. *J Anat.* 1994; 184(Pt 2): 335-345.
46. Boyer CC, Williams TW, Stevens FH. Blood Supply of the Temporomandibular Joint. *J Dent Res.* 1964; 43: 224-228.
47. Kido MA, Kiyoshima T, Kondo T, Ayasaka N, Moroi R, Terada Y, et al. Distribution of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in the rat temporomandibular joint. *J Dent Res.* 1993; 72(3): 592-598.
48. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain.* 1986; 24(3): 297-311.
49. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science.* 1987; 235(4791): 893-895.
50. Carlsson GE. Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1999; 13(4): 232-237.
51. McCarty WL, Farrar WB. Surgery for internal derangements of the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent.* 1979; 42(2): 191-196.
52. Mejersjo C, Hollender L. TMJ pain and dysfunction: relation between clinical and radiographic findings in the short and long-term. *Scand J Dent Res.* 1984; 92(3): 241-248.
53. Westesson PL, Brooks SL. Temporomandibular joint: relationship between MR evidence of effusion and the presence of pain and disk displacement. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159(3): 559-563.
54. Zarb GA, Carlsson GE. Temporomandibular disorders: osteoarthritis. *J Orofac Pain.* 1999;13(4): 295-306.
55. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhin Laryng.* 1934; 43(1): 1-15.

56. Farrar WB, McCarty WL Jr. The TMJ dilemma. *J Ala Dent Assoc.* 1979; 63(1): 19-26.
57. Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115(4): 469-477.
58. Chen YJ, Gallo LM, Palla S. The mediolateral temporomandibular joint disc position: an in vivo quantitative study. *J Orofac Pain.* 2002; 16(1): 29-38.
59. Sharawy M, Ali AM, Choi WS. Experimental induction of anterior disk displacement of the rabbit craniomandibular joint: an immuno-electron microscopic study of collagen and proteoglycan occurrence in the condylar cartilage. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(3): 176-184.
60. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53(10): 1182-1192.
61. Rohlin M, Westesson PL, Eriksson L. The correlation of temporomandibular joint sounds with joint morphology in fifty-five autopsy specimens. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43(3): 194-200.
62. Westesson PL, Eriksson L, Kurita K. Reliability of a negative clinical temporomandibular joint examination: prevalence of disk displacement in asymptomatic temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 68(5): 551-554.
63. Kircos LT, Ortendahl DA, Mark AS, Arakawa M. Magnetic resonance imaging of the TMJ disc in asymptomatic volunteers. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45(10): 852-854.
64. Stegenga B, de Bont LG, Boering G. Osteoarthrosis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47(3): 249-256.
65. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion--idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(1): 8-15.
66. Takano Y, Moriwake Y, Tohno Y, Minami T, Tohno S, Utsumi M, et al. Age-related changes of elements in the human articular disk of the temporomandibular joint. *Biol Trace Elem Res.* 1999; 67(3): 269-276.
67. Tanaka E, Sasaki A, Tahmina K, Yamaguchi K, Mori Y, Tanne K. Mechanical properties of human articular disk and its influence on TMJ loading studied with the finite element method. *J Oral Rehabil.* 2001; 28(3): 273-279.
68. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J.* 1988; 250(2): 435-441.
69. Stegenga B, De Bont LG, Boering G. A proposed classification of temporomandibular disorders based on synovial joint pathology. *Cranio.* 1989; 7(2): 107-118.
70. Beatty MW, Nickel JC, Iwasaki LR, Leiker M. Mechanical response of the porcine temporomandibular joint disc to an impact event and repeated tensile loading. *J Orofac Pain.* 2003; 17(2): 160-166.
71. Laskin DM. Diagnosis of pathology of the temporomandibular joint. Clinical and imaging perspectives. *Radiol Clin North Am.* 1993; 31(1): 135-147.
72. Gallo LM, Chiaravalloti G, Iwasaki LR, Nickel JC, Palla S. Mechanical work during stress-field translation in the human TMJ. *J Dent Res.* 2006; 85(11): 1006-1010.

73. Murray GM, Phanachet I, Uchida S, Whittle T. The role of the human lateral pterygoid muscle in the control of horizontal jaw movements. *J Orofac Pain.* 2001; 15(4): 279-292; discussion 292-305.
74. Hiraba K, Hibino K, Hiranuma K, Negoro T. EMG activities of two heads of the human lateral pterygoid muscle in relation to mandibular condyle movement and biting force. *J Neurophysiol.* 2000; 83(4): 2120-2137.
75. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(2): 214-223.
76. Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res.* 2000; 79(7): 1489-1495.
77. Nagai H, Kumamoto H, Fukuda M, Takahashi T. Inducible nitric oxide synthase and apoptosis-related factors in the synovial tissues of temporomandibular joints with internal derangement and osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(7): 801-807.
78. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol.* 2005; 123(3): 275-281.
79. Pufe T, Harde V, Petersen W, Goldring MB, Tillmann B, Mentlein R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *J Pathol.* 2004; 202(3): 367-374.
80. Sato J, Segami N, Nishimura M, Kaneyama K, Demura N, Yoshimura H. Relation between the expression of vascular endothelial growth factor in synovial tissues and the extent of joint effusion seen on magnetic resonance imaging in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 41(2): 88-94.
81. Leonardi R, Lo Muzio L, Bernasconi G, Caltabiano C, Piacentini C, Caltabiano M. Expression of vascular endothelial growth factor in human dysfunctional temporomandibular joint discs. *Arch Oral Biol.* 2003; 48(3): 185-192.
82. Sato J, Segami N, Kaneyama K, Mashiyama Y, Fujimura K, Yoshitake Y. Vascular endothelial growth factor concentrations in synovial fluids of patients with symptomatic internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(3): 170-177.
83. Pufe T, Lemke A, Kurz B, Petersen W, Tillmann B, Grodzinsky AJ, et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am J Pathol.* 2004; 164(1): 185-192.
84. Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med.* 1999; 190(2): 293-298.
85. Nitzan DW. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59(1): 36-45.
86. Grootveld M, Henderson EB, Farrell A, Blake DR, Parkes HG, Haycock P. Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem J.* 1991; 273(Pt 2): 459-467.

87. Tanaka E, Kawai N, Tanaka M, Todoh M, van Eijden T, Hanaoka K, et al. The frictional coefficient of the temporomandibular joint and its dependency on the magnitude and duration of joint loading. *J Dent Res.* 2004; 83(5): 404-407.
88. Tanaka E, Iwabe T, Dalla-Bona DA, Kawai N, van Eijden T, Tanaka M, et al. The effect of experimental cartilage damage and impairment and restoration of synovial lubrication on friction in the temporomandibular joint. *J Orofac Pain.* 2005; 19(4): 331-336.
89. McNeil JD, Wiebkin OW, Betts WH, Cleland LG. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals . *Ann Rheum Dis.* 1985; 44(11): 780-789.
90. Tanimoto K, Suzuki A, Ohno S, Honda K, Tanaka N, Doi T, et al. Effects of TGF-beta on hyaluronan anabolism in fibroblasts derived from the synovial membrane of the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2004; 83(1): 40-44.
91. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, et al. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(5): 596-601.
92. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423(6937): 337-342.
93. Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami KI. Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(2): 192-198.
94. van Roon JA, van Roy JL, Gmelig-Meyling FH, Lafeber FP, Bijlsma JW. Prevention and reversal of cartilage degradation in rheumatoid arthritis by interleukin-10 and interleukin-4. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(5): 829-835.
95. Chen J, Xu L. A finite element analysis of the human temporomandibular joint. *J Biomech Eng.* 1994; 116(4): 401-407.
96. Nickel JC, McLachlan KR. In vitro measurement of the frictional properties of the temporomandibular joint disc. *Arch Oral Biol.* 1994; 39(4): 323-331.
97. Nickel JC, McLachlan KR. An analysis of surface congruity in the growing human temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 1994; 39(4): 315-321.
98. Mabuchi K, Tsukamoto Y, Obara T, Yamaguchi T. The effect of additive hyaluronic acid on animal joints with experimentally reduced lubricating ability. *J Biomed Mater Res* 1994; 28(8): 865-870.
99. Rasmussen OC. Description of population and progress of symptoms in a longitudinal study of temporomandibular arthropathy. *Scand J Dent Res.* 1981; 89(2): 196-203.
100. Hoppenreijts TJ, Freihofer HP, Stoelinga PJ, Tuinzing DB, van't Hof MA. Condylar remodelling and resorption after Le Fort I and bimaxillary osteotomies in patients with anterior open bite. A clinical and radiological study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27(2): 81-91.
101. Harper RP, Bell WH, Hinton RJ, Browne R, Cherkashin AM, Samchukov ML. Reactive changes in the temporomandibular joint after mandibular midline osteodistracted. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 35(1): 20-25.
102. Ateshian GA, Wang H. A theoretical solution for the frictionless rolling contact of cylindrical biphasic articular cartilage layers. *J Biomech.* 1995; 28(11): 1341-1355.
103. Bibb CA, Pullinger AG, Baldiaceda F, Murakami K, Ross JB. Temporomandibular joint comparative imaging: diagnostic efficacy of

- arthroscopy compared to tomography and arthrography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 68(3): 352-359.
104. Holmlund AB, Axelsson S. Temporomandibular arthropathy: correlation between clinical signs and symptoms and arthroscopic findings. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(3): 178-181.
 105. Quinn JH. TMJ articular disc perforation--a new perspective. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47(12): 1348.
 106. Andriamanalijaona R, Felisaz N, Kim SJ, King-Jones K, Lehmann M, Pujol JP, et al. Mediation of interleukin-1beta-induced transforming growth factor beta1 expression by activator protein 4 transcription factor in primary cultures of bovine articular chondrocytes: possible cooperation with activator protein 1. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(6): 1569-1581.
 107. Frey RJ, Olendorf D, Jeryan C, Boyden K. *The Gale encyclopedia of medicine: osteoarthritis.* Farmington Hills, MI: Gale 1999 Research Group.
 108. Temple MM, Bae WC, Chen MQ, Lotz M, Amiel D, Coutts RD, et al. Age- and site-associated biomechanical weakening of human articular cartilage of the femoral condyle. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15(9): 1042-1052.
 109. Lai YC, Shaftel SS, Miller JN, Tallents RH, Chang Y, Pinkert CA, et al. Intraarticular induction of interleukin-1beta expression in the adult mouse, with resultant temporomandibular joint pathologic changes, dysfunction, and pain. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4): 1184-1197.
 110. Blaney Davidson EN, Scharstuhl A, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(6): R1338-1347.
 111. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014; 28(1): 6-27.
 112. Brand RA. John Hilton, 1805-1878. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(9): 2208-2209.
 113. Dimitroulis G. The role of surgery in the management of disorders of the temporomandibular joint: a critical review of the literature. Part 2. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34(3): 231-237.
 114. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992; 6(4): 301-355.
 115. Lobbezoo F, van Selms MK, John MT, Huggins K, Ohrbach R, Visscher CM, et al. Use of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for multinational research: translation efforts and reliability assessments in The Netherlands. *J Orofac Pain.* 2005; 19(4): 301-308.
 116. Casanova-Rosado JF, Medina-Solis CE, Vallejos-Sanchez AA, Casanova-Rosado AJ, Hernandez-Prado B, Avila-Burgos L. Prevalence and associated factors for temporomandibular disorders in a group of Mexican adolescents and youth adults. *Clin Oral Investig.* 2006; 10(1): 42-49.
 117. List T, Dworkin SF. Comparing TMD diagnoses and clinical findings at Swedish and US TMD centers using research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1996; 10(3): 240-253.

118. Dworkin SF, Sherman J, Mancl L, Ohrbach R, LeResche L, Truelove E. Reliability, validity, and clinical utility of the research diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders Axis II Scales: depression, non-specific physical symptoms, and graded chronic pain. *J Orofac Pain*. 2002; 16(3): 207-220.
119. Schmitter M, Kress B, Ohlmann B, Henningsen P, Rammelsberg P. Psychosocial behaviour and health care utilization in patients suffering from temporomandibular disorders diagnosed on the basis of clinical findings and MRI examination. *Eur J Pain*. 2005; 9(3): 243-250.
120. Schmitter M, Kress B, Leckel M, Henschel V, Ohlmann B, Rammelsberg P. Validity of temporomandibular disorder examination procedures for assessment of temporomandibular joint status. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 133(6): 796-803.
121. Lindroth JE, Schmidt JE, Carlson CR. A comparison between masticatory muscle pain patients and intracapsular pain patients on behavioral and psychosocial domains. *J Orofac Pain*. 2002; 16(4): 277-283.
122. Dworkin SF. Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders: current status & future relevance. *J Oral Rehabil*. 2010; 37(10): 734-743.
123. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C, et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study--the OPPERA study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T4-11.e1-2.
124. Dworkin SF, Von Korff M, LeResche L. Epidemiologic studies of chronic pain: A dynamic- ecologic perspective. *Ann Behav Med*. 1992; 14:3-11.
125. Slade GD, Bair E, By K, Mulkey F, Baraian C, Rothwell R, et al. Study Methods, recruitment, Sociodemographic findings, and demographic representativeness in the OPPERA study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T12-26.
126. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T27-45.
127. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Dubner R, Bair E, et al. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T46-60.
128. Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T61-74.
129. Maixner W, Greenspan JD, Dubner R, Bair E, Mulkey F, Miller V, et al. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T75-91.
130. Smith SB, Maixner DW, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T92-101.
131. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011; 12(11 Suppl): T27-45.
132. Ohrbach R, Bair E, Fillingim RB, Gonzalez Y, Gordon SM, Lim PF, et al. Clinical orofacial characteristics associated with risk of first-onset TMD: the

- OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12 Suppl): T33-50.
133. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain*. 2005; 9(6): 613-633.
 134. Dworkin RH, Richlin DM, Handlin DS, Brand L. Predicting treatment response in depressed and non-depressed chronic pain patients. *Pain*. 1986; 24(3): 343-53.
 135. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, et al. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12 Suppl): T75-90.
 136. Sanders AE, Slade GD, Bair E, Fillingim RB, Knott C, Dubner R, et al. General health status and incidence of first-onset temporomandibular disorder: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12 Suppl): T51-62.
 137. Bair E, Ohrbach R, Fillingim RB, Greenspan JD, Dubner R, Diatchenko L, et al. Multivariable modeling of phenotypic risk factors for first-onset TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12 Suppl): T102-15.
 138. Patil CS, Kirkwood KL. p38 MAPK signaling in oral-related diseases. *J Dent Res*. 2007; 86(9): 812-825.
 139. Zhang ZK, Ma XC, Gao S, Gu ZY, Fu KY. Studies on contributing factors in temporomandibular disorders. *Chin J Dent Res*. 1999; 2(3-4): 7-20.
 140. Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H. Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 42(3): 246-250.
 141. Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RM. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(2): 161-170.
 142. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Sato J, Suzuki T, Fujimura K. Osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32(4): 404-407.
 143. Wakita T, Mogi M, Kurita K, Kuzushima M, Togari A. Increase in RANKL: OPG ratio in synovia of patients with temporomandibular joint disorder. *J Dent Res*. 2006; 85(7): 627-632.
 144. Kojima T, M, Kasai K. Substance P stimulates release of RANKL via COX-2 expression in human dental pulp cells. *Inflamm Res*. 2006; 55(2): 78-84.
 145. Suenaga S, Abeyama K, Hamasaki A, Mimura T, Noikura T. Temporomandibular disorders: relationship between joint pain and effusion and nitric oxide concentration in the joint fluid. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001; 30(4): 214-218.
 146. Sukedai M, Tominaga K, Habu M, Matsukawa A, Nishihara T, Fukuda J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(2): 102-110.
 147. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(5Suppl 27): S1-13.
 148. Feige U, Karbowski A, Rordorf-Adam C, Pataki A. Arthritis induced by continuous infusion of hr-interleukin-1 alpha into the rabbit knee-joint. *Int J Tissue React*. 1989; 11(5): 225-238.

149. Stimpson SA, Dalldorf FG, Otterness IG, Schwab JH. Exacerbation of arthritis by IL-1 in rat joints previously injured by peptidoglycan-polysaccharide. *J Immunol.* 1988; 140(9): 2964-2969.
150. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol.* 1990; 8: 253-278.
151. Czuszek CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH. Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(7): 635-640.
152. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* 1994; 13(5):1189-1196.
153. Nakahara H, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006; 6(4): 373-381.
154. Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H. Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42(3): 246-250.
155. Alonzi T, Fattori E, Cappelletti M, Ciliberto G, Poli V. Impaired Stat3 activation following localized inflammatory stimulus in IL-6-deficient mice. *Cytokine.* 1998; 10(1): 13-18.
156. Shafer DM, Assael L, White LB, Rossomando EF. Tumor necrosis factor-alpha as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 52(8): 786-91; discussion 791-792.
157. Sato J, Segami N, Yoshitake Y, Nishikawa K. Correlations of the expression of fibroblast growth factor-2, vascular endothelial growth factor, and their receptors with angiogenesis in synovial tissues from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2003; 82(4): 272-277.
158. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407(6801): 249-257.
159. Muroi Y, Kakudo K, Nakata K. Effects of compressive loading on human synovium-derived cells. *J Dent Res.* 2007; 86(8): 786-791.
160. Akmine Y, Kakudo K, Kondo M, Ota K, Muroi Y, Yoshikawa H, et al. Prolonged matrix metalloproteinase-3 high expression after cyclic compressive load on human synovial cells in three-dimensional cultured tissue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41(7):874-881.
161. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(6): 1237-1247.
162. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain* 2002; 96(1-2): 89-97.
163. Chevalier X, Conrozier T, Richette P. Desperately looking for the right target in osteoarthritis: the anti-IL-1 strategy. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(4): 124.
164. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, Burch FX, Donohue JP, Burstein D, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(4): R125.
165. Hanna FS, Bell RJ, Cicuttini FM, Davison SL, Wluka AE, Davis SR. High sensitivity C-reactive protein is associated with lower tibial cartilage volume but

- not lower patella cartilage volume in healthy women at mid-life. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(1): R27.
166. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 Suppl A: S39-44.
 167. Truong LH, Kuliwaba JS, Tsangari H, Fazzalari NL. Differential gene expression of bone anabolic factors and trabecular bone architectural changes in the proximal femoral shaft of primary hip osteoarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(6): R188.
 168. Hopwood B, Tsykin A, Findlay DM, Fazzalari NL. Microarray gene expression profiling of osteoarthritic bone suggests altered bone remodelling, WNT and transforming growth factor-beta/bone morphogenic protein signalling. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(5): R100.
 169. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev*. 2005; 26(6): 743-774.
 170. Meulenbelt I. Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20(3): 218-222.
 171. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, et al. Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(3): 254-264.
 172. Day-Williams AG, Southam L, Panoutsopoulou K, Rayner NW, Esko T, Estrada K, et al. A variant in MCF2L is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(3): 446-450.
 173. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(2): 349-355.
 174. Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, Kubo T, Takatori Y, Saito S, et al. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet*. 2007; 39(4): 529-533.
 175. Castañeda S, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone in the synovial tissue as a therapeutic target in osteoarthritis. *Rev Esp Reumatol*. 2005; 32(1): 42-47.
 176. Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster JY, Henrotin YE. Osteoblasts from the sclerotic subchondral bone downregulate aggrecan but upregulate metalloproteinases expression by chondrocytes. This effect is mimicked by interleukin-6, -1beta and oncostatin M pre-treated non-sclerotic osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(11): 979-987.
 177. Meury T, Verrier S, Alini M. Human endothelial cells inhibit BMSC differentiation into mature osteoblasts in vitro by interfering with osterix expression. *J Cell Biochem*. 2006; 98(4): 992-1006.
 178. Burr DB, Schaffler MB. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthrosis: quantitative microscopic evidence. *Microsc Res Tech*. 1997; 37(4): 343-357.
 179. Li B, Aspden RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis or osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56(4): 247-254.
 180. Pogrand H, Rutenberg M, Makin M, Robin G, Menczel J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip joint and osteoporosis: a radiological study in a random population sample in Jerusalem. *Clin Orthop Relat Res*. 1982; (164):130-135.
 181. Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and

- anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *J Biomed Sci.* 2012; 19(1): 28.
182. Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin. Osteoarthritis: clinical and experimental aspects. Heidelberg. Germany: Springer-Verlag; 1999. p. 156-87.
 183. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24(2): 365-371.
 184. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Differential effects of IL-8, LIF (pro-inflammatory) and IL-11 (anti-inflammatory) on TNF-alpha-induced PGE(2) release and on signalling pathways in human OA synovial fibroblasts. *Cytokine.* 1999; 11(12): 1020-1030.
 185. Cyriax J. Rheumatic Headache. *Br Med J.* 1938; 2(4069): 1367-1368.
 186. Okeson JP, de Kanter RJ. Temporomandibular disorders in the medical practice. *J Fam Pract.* 1996; 43(4): 347-356.
 187. Hansson TL. Current concepts about the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent.* 1986; 55(3): 370-371.
 188. Bumman A, Lotzmann U. Análisis funcional manual. En: Atlas de diagnóstico funcional y principios terapéuticos en odontología. 1ªed; Barcelona: Masson; 2000. p. 53-140.
 189. Carlson CR, Reid KI, Curran SL, Studts J, Okeson JP, Falace D, et al. Psychological and physiological parameters of masticatory muscle pain. *Pain.* 1998; 76(3): 297-307.
 190. Hesse JR, Naeije M, Hansson TL. Craniomandibular stiffness in myogenous and arthrogenous CMD patients, and control subjects: a clinical and experimental investigation. *J Oral Rehabil.* 1996; 23(6): 379-385.
 191. Wood GD. Recording the opening and closing cycle of the mandible. *Br Dent J.* 1979; 146(10): 305-309.
 192. Landtwinig K. Evaluation of the normal range of vertical mandibular opening in children and adolescents with special reference to age and stature. *J Maxillofac Surg.* 1978; 6(3): 157-162.
 193. Agerberg G. Maximal mandibular movements in young men and women. *Sven Tandlak Tidskr.* 1974; 67(2): 81-100.
 194. Gallagher C, Gallagher V, Whelton H, Cronin M. The normal range of mouth opening in an Irish population. *J Oral Rehabil* 2004; 31(2): 110-116.
 195. Carlsson GE, Svardstrom G. A survey of the symptomatology of a series of 299 patients with stomatognathic dysfunction. *Sven Tandlak Tidskr.* 1971; 64(12): 889-899.
 196. Westling L, Helkimo E, Mattiasson A. Observer variation in functional examination of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Disord.* 1992; 6(3): 202-207.
 197. Dijkstra PU, de Bont LG, van der Weele LT, Boering G. The relationship between temporomandibular joint mobility and peripheral joint mobility reconsidered. *Cranio.* 1994; 12(3): 149-155.
 198. Bitlar G. Range of jaw opening in an elderly non-patient population. *J Dent Res.* 1991; 70: 419.
 199. Ingervall B. Variation of the range of movement of the mandible in relation of facial morphology in children. *Scand J Dent Res.* 1970; 78(6): 533-543.
 200. Agerberg G, Osterberg T. Maximal mandibular movements and symptoms of

- mandibular dysfunction in 70-year old men and women. *Sven Tandlak Tidskr.* 1974; 67(3): 147-163.
201. Arias de Luxan S. Análisis funcional. En: *Ortodoncia clínica y terapéutica*. 2^a ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 153-177.
 202. JR, Naeije M, Hansson TL. Craniomandibular stiffness toward maximum mouth opening in healthy subjects: a clinical and experimental investigation. *J Craniomandib Disord.* 1990; 4(4): 257-266.
 203. Ingervall B. Range of movement of mandible in children. *Scand J Dent Res.* 1970; 78(4): 311-322.
 204. Hesse JR, Hansson TL. Factors influencing joint mobility in general and in particular respect of the craniomandibular articulation: a literature review. *J Craniomandib Disord.* 1988; 2(1): 19-28.
 205. Lobbezoo-Scholte AM, de Wijer A, Steenks MH, Bosman F. Interexaminer reliability of six orthopaedic tests in diagnostic subgroups of craniomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 1994; 21(3): 273-285.
 206. Bumman A, Groot Landeweer G, Análisis manual de la ATM en la consulta de ortodoncia: exploración ampliada. *Rev Esp Ortod.* 1996; 26: 351-359.
 207. Mennell JM. Rationale of joint manipulation. *Phys Ther.* 1970; 50(2): 181-186.
 208. Scapino RP. The posterior attachment: its structure, function, and appearance in TMJ imaging studies. Part 2. *J Craniomandib Disord.* 1991; 5(3): 155-166.
 209. de Wijer A, Lobbezoo-Scholte AM, Steenks MH, Bosman F. Reliability of clinical findings in temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1995; 9(2): 181-191.
 210. Hewlett SE, Haynes J, Shepstone L, Kirwan JR. Rheumatoid arthritis patients cannot accurately report signs of inflammatory activity. *Br J Rheumatol.* 1995; 34(6): 547-553.
 211. Pereira FJ, Lundh H, Eriksson L, Westesson PL. Microscopic changes in the retrodiscal tissues of painful temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54(4): 461-8; discussion 469.
 212. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature.* 1986; 323(6084): 158-160.
 213. de Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LG. Temporomandibular joint osteoarthritis: clinical and radiographic characteristics 30 years after nonsurgical treatment: a preliminary report. *Cranio.* 1993; 11(1): 15-24.
 214. Simons DG, Mense S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain.* 1998; 75(1): 1-17.
 215. Christensen LV. Jaw muscle fatigue and pains induced by experimental tooth clenching: a review. *J Oral Rehabil.* 1981; 8(1): 27-36.
 216. Viikari-Juntura E. Interexaminer reliability of observations in physical examinations of the neck. *Phys Ther.* 1987; 67(10): 1526-1532.
 217. Leggin BG, Neuman RM, Iannotti JP, Williams GR, Thompson EC. Intrarater and interrater reliability of three isometric dynamometers in assessing shoulder strength. *J Shoulder Elbow Surg.* 1996; 5(1): 18-24.
 218. Kroon GW, Naeije M, Hansson TL. Electromyographic power-spectrum changes during repeated fatiguing contractions of the human masseter muscle. *Arch Oral Biol.* 1986; 31(9): 603-608.
 219. Widmer CG, Lund JP, Feine JS. Evaluation of diagnostic tests for TMD. *J Calif Dent Assoc.* 1990; 18(3): 53-60.

220. Paesani D, Westesson PL, Hatala MP, Tallents RH, Brooks SL. Accuracy of clinical diagnosis for TMJ internal derangement and arthrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73(3): 360-363.
221. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, Truelove EL, et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107(6): 844-860.
222. Yatani H, Sonoyama W, Kuboki T, Matsuka Y, Orsini MG, Yamashita A. The validity of clinical examination for diagnosing anterior disk displacement with reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6): 647-653.
223. Yatani H, Suzuki K, Kuboki T, Matsuka Y, Maekawa K, Yamashita A. The validity of clinical examination for diagnosing anterior disk displacement without reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6): 654-660.
224. Emshoff R, Rudisch A. Validity of clinical diagnostic criteria for temporomandibular disorders: clinical versus magnetic resonance imaging diagnosis of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(1): 50-55.
225. Tomas X, Pomes J, Berenguer J, Quinto L, Nicolau C, Mercader JM, et al. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction: a pictorial review. *Radiographics.* 2006; 26(3): 765-781.
226. Rudisch A, Innerhofer K, Bertram S, Emshoff R. Magnetic resonance imaging findings of internal derangement and effusion in patients with unilateral temporomandibular joint pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92(5): 566-571.
227. Tasaki MM, Westesson PL. Temporomandibular joint: diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging. *Radiology.* 1993; 186(3): 723-729.
228. Tasaki MM, Westesson PL, Raubertas RF. Observer variation in interpretation of magnetic resonance images of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76(2): 231-234.
229. Schmitter M, Kress B, Hahnel S, Rammelsberg P. The effect of quality of temporomandibular joint MR images on interrater agreement. *Dentomaxillofac Radiol.* 2004; 33(4): 253-258.
230. Watson PJ, Hall LD, Malcolm A, Tyler JA. Degenerative joint disease in the guinea pig. Use of magnetic resonance imaging to monitor progression of bone pathology. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(8): 1327-1337.
231. Liedberg J, Panmekiate S, Petersson A, Rohlin M. Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc. *Dentomaxillofac Radiol.* 1996; 25(5): 234-241.
232. Emshoff R, Bertram S, Rudisch A, Gassner R. The diagnostic value of ultrasonography to determine the temporomandibular joint disk position. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84(6): 688-696.
233. Hussain AM, Packota G, Major PW, Flores-Mir C. Role of different imaging modalities in assessment of temporomandibular joint erosions and osteophytes: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008; 37(2): 63-71.
234. Honda K, Larheim TA, Maruhashi K, Matsumoto K, Iwai K. Osseous abnormalities of the mandibular condyle: diagnostic reliability of cone beam computed tomography compared with helical computed tomography based on an

- autopsy material. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006; 35(3): 152-157.
235. Honey OB, Scarfe WC, Hilgers MJ, Klueber K, Silveira AM, Haskell BS, et al. Accuracy of cone-beam computed tomography imaging of the temporomandibular joint: comparisons with panoramic radiology and linear tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007; 132(4): 429-438.
 236. Laskin DM. Diagnosis of pathology of the temporomandibular joint. Clinical and imaging perspectives. *Radiol Clin North Am* 1993 Jan;31(1):135-147.
////////// Barghan S, Merrill R, Tetradis S. Cone beam computed tomography imaging in the evaluation of the temporomandibular joint. *J Calif Dent Assoc*. 2010; 38(1): 33-39.
 237. Barret AW, Griffith MJ, Scully C. Osteoarthritis, the temporomandibular joint, and Eagle's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 75(3): 273-5.
 238. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949; 140(8): 659-662.
 239. Kuttilla M, Le Bell Y, Savolainen-Niemi E, Kuttilla S, Alanen P. Efficiency of occlusal appliance therapy in secondary otalgia and temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand*. 2002; 60(4): 248-254.
 240. Ta LE, Dionne RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain*. 2004; 111(1-2): 13-21.
 241. De Laat A, Stappaerts K, Papy S. Counseling and physical therapy as treatment for myofascial pain of the masticatory system. *J Orofac Pain*. 2003; 17(1): 42-49.
 242. Nicolakis P, Erdogmus B, Kopf A, Ebenbichler G, Kollmitzer J, Piehslinger E, et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil*. 2001; 28(12): 1158-1164.
 243. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res*. 2008; 87(4): 296-307.
 244. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med*. 2002; 347(19): 1512-1520.
 245. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001; 409(6822): 928-933.
 246. Iniesta R, Guino E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit*. 2005; 19(4): 333-341.
 247. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat Rev Genet*. 2002; 3(5): 391-397.
 248. Syvanen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet*. 2001; 2(12): 930-942.
 249. Marth GT, Korf I, Yandell MD, Yeh RT, Gu Z, Zakeri H, et al. A general approach to single-nucleotide polymorphism discovery. *Nat Genet* 1999; 23(4): 452-456.
 250. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003; 426(6968): 789-796.
 251. Heiberg A, Helo ̃ LA, Magnus P, Berg K, Nance WE. Myofascial pain dysfunction (MPD) syndrome in twins. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980; 8(8): 434-436.
 252. Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Hodges JS, Bouchard TJ, Jr. No heritability of

- temporomandibular joint signs and symptoms. *J Dent Res*. 2000; 79(8): 1573–1578.
253. Matsuka Y, Nagamatsu C, Itoh S, Tomonari T, Makki A, Minakuchi H, et al. Comparison of inter-twin concordance in symptoms of temporomandibular disorders: a preliminary investigation in an adolescent twin population. *J Craniomandib Pract*. 2007; 25(1): 23–29.
 254. Raphael KG, Marbach JJ, Gallagher RM, Dohrenwend BP. Myofascial TMD does not run in families. *Pain*. 1999; 80(1-2): 15–22.
 255. Liljeström MR, Aromaa M, Bell YL, Jämsä T, Helenius H, Virtanen R, et al. Familial occurrence of signs of temporomandibular disorders in headache children and their mothers. *Acta Odontol Scand*. 2007; 65(3): 134–40.
 256. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(1): 135–143.
 257. de Leeuw R, editor. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management*, 4th ed. Chicago, IL: Quintessence; 2008. p. 129–204.
 258. Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis*. 2008; 14(8): 673–682.
 259. Rollman A, Visscher CM, Gorter RC, Naeije M. Improvement in patients with a TMD-pain report. A 6-month follow-up study. *J Oral Rehabil*. 2013; 40(1): 5–14.
 260. Michelotti A, Liguori R, Toriello M, D’Anto V, Vitale D, Castaldo G et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms as risk factor in temporomandibular disorders patients from southern Italy. *Clin J Pain*. 2014; 30(2): 129–133.
 261. Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ, et al. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141B(5): 449–462.
 262. Aneiros-Guerrero A, Lendinez AM, Palomares AR, Perez- Nevot B, Aguado L, Mayor-Olea A, et al. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. *BMC Med Genet*. 2011; 12:75–84.
 263. MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, Spector TD. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(2): 160–167.
 264. Nyman T, Mulder M, Iliadou A, Svartengren M, Wiktorin C. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: a study of twins. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(22): E1469–E1476.
 265. CM, Lobbezoo F, de Boer W, van der Zaag J, Naeije M. Prevalence of cervical spinal pain in craniomandibular pain patients. *Eur J Oral Sci*. 2001; 109(2): 76–80.
 266. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000; 160(2): 221–227.
 267. Visscher CM, Lobbezoo F. TMD pain is partly heritable. A systematic review of family studies and genetic association studies. *J Oral Rehabil*. 2015; 42(5): 286–99.

268. Plesh O, Noonan C, Buchwald DS, Goldberg J, Afari N. Temporomandibular disorder-type pain and migraine headache in women: a preliminary twin study. *J Orofac Pain*. 2012; 26(2): 91–98.
269. de Freitas LV, Lopes AC, Piatto VB, Maniglia JV. Association of temporomandibular dysfunction with the 102T-C polymorphism in the serotonin receptor gene in Brazilian patients. *Arch Med Sci*. 2013; 9(6): 1013–1018.
270. Erdal ME, Herken H, Mutlu MN, Bayazit YA. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in myofacial pain syndrome. *Pain Clinic*. 2003; 15: 309–313.
271. Mutlu N, Erdal ME, Herken H, Oz G, Bayazit YA. T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction. *Oral Dis*. 2004; 10(6): 349–352.
272. Slade GD, Smith SB, Zaykin DV, Tchivileva IE, Gibson DG, Yuryev A et al. Facial pain with localized and widespread manifestations: separate pathways of vulnerability. *Pain*. 2013; 154(11): 2335–2343.
273. Herken H, Erdal E, Mutlu N, Barlas O, Cataloluk O, Oz F et al. Possible association of temporomandibular joint pain and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001; 120(3): 308–313.
274. Ojima K, Watanabe N, Narita N, Narita M. Temporomandibular disorder is associated with a serotonin transporter gene polymorphism in the Japanese population. *Biopsychosoc Med*. 2007; 1: 3.
275. Etoz OA, Ataoglu H, Erdal ME. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism and painful non-osseous temporomandibular disorders. *Saudi Med J*. 2008; 29(9): 1352–1354.
276. Mutlu N, Erdal ME, Herken H, Ozkaya M, Erdal N, Oz G et al. Monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism in temporomandibular joint pain and dysfunction. *Pain Clinic*. 2005; 17: 39–44.
277. Schwahn C, Grabe HJ, Meyer zu Schwabedissen H, Teumer A, Schmidt CO, Brinkman C et al. The effect of catechol-O-methyltransferase polymorphisms on pain is modified by depressive symptoms. *Eur J Pain*. 2012; 16(6): 878–889.
278. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders—pathways of vulnerability. *Pain*. 2006; 123(3): 226–230.
279. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB et al. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. *J Pain*. 2009; 10(5): 527–533.
280. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Lee E, Bae J. The effects of estrogen receptor alpha polymorphism on the prevalence of symptomatic temporomandibular disorders. *J Oral Maxil Surg*. 2010; 68(12): 2975–2979.
281. Slade GD, Conrad MS, Diatchenko L, Rashid NU, Zhong S, Smith S et al. Cytokine biomarkers and chronic pain: association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. *Pain*. 2011; 152(12): 2802–2812.
282. Slade GD, Diatchenko L, Ohrbach R, Maixner W. Orthodontic treatment, genetic factors and risk of temporomandibular disorder. *Semin Orthod*. 2008; 14(2): 146–156.
283. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y et al. COMT val158met genotype affects muopioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003; 299(5610): 1240–1243.
284. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Ahn HJ. Association between estrogen

- receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36(5): 391–394.
285. Henry CH, Nikaein A, Wolford LM. Analysis of human leukocyte antigens in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(7): 778–83.
 286. Learreta JA, Bono AE, Durst AC. HLA analysis in patients with degenerative diseases of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Pract.* 2011; 29(1): 32–37.
 287. Planello AC, Campos MI, Meloto CB, Secolin R, Rizatti- Barbosa CM, Line SR, et al. Association of matrix metallo- proteinase gene polymorphism with temporomandibular joint degeneration. *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(1): 1–6.
 288. Etoz OA, Erdal ME, Herken H, Bayazit YA. Lack of association between the 308GA polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene and temporomandibular dysfunction. *Pain Clin.* 2006; 18: 175–80.
 289. Smith SB, Mir E, Bair E, Slade GD, Dubner R, Fillingim RB, et al. Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: the genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *J Pain.* 2013; 14(Suppl): T91–101.
 290. Yamaguchi T, Nakaoka H, Yamamoto K, Fujikawa T, Kim YI, Yano K, Haga S, Katayama K, Shibusawa T, Park SB, et al. Genome-wide association study of degenerative bony changes of the temporomandibular joint. *Oral Dis.* 2014; 20(4): 409–415.
 291. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states—maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25(2): 141–154.
 292. Kornman KS, Duff GW. Personalized medicine: will dentistry ride the wave or watch from the beach? *J Dent Res.* 2012; 91(7 Suppl): 8S–11S.
 293. Melis M, Di Giosia M. The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. *Cranio.* 2016; 34(1): 43–51.
 294. Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J, Sandell LJ. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A Suppl 3: 59–66.
 295. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Evidence for the involvement of interleukin 1 in human osteoarthritic cartilage degradation: protective effect of NSAID. *J Rheumatol Suppl.* 1989; 18: 19–27.
 296. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci.* 1999; 4: D694–703.
 297. Lim WH, Toothman J, Miller JH, Tallents RH, Brouxhon SM, Olschowka ME et al. IL-1beta inhibits TGFbeta in the temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2009; 88(6): 557–562.
 298. The World Medical Association [página web]. Ferney-Voltaire, France: WMA; 2004 [fecha de acceso: 16/01/2012]. Publications [WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects]. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
 299. Fleiss JL, Levin B. Sample size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(8): 727–730.
 300. Riolo ML, Brandt D, TenHave TR. Associations between occlusal characteristics and signs and symptoms of TMJ dysfunction in children and young adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987; 92(6): 467–477.
 301. McNamara JA Jr, Seligman DA, Okeson JP. Occlusion, Orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review. *J Orofac Pain.* 1995; 9(1): 73–90.

302. Goddard G, Karibe H, McNeill C. Reproducibility of visual analog scale (VAS) pain scores to mechanical pressure. *Cranio*. 2004; 22(3): 250-256.
303. Visscher CM, Lobbezoo F, Naeije M. A reliability study of dynamic and static pain tests in temporomandibular disorder patients. *Journal of Orofacial Pain*. 2007; 21(1): 39-45.
304. Pullinger AG, Seligman DA, Gornbein JA. A multiple logistic regression analysis of the risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. *J Dent Res*. 1993; 72(6): 968-979.
305. Björk A. Prediction of mandibular growth rotation. *Am J Orthod*. 1969; 55(6): 585-599.
306. Larnheim TA, Storhaug K, Tveito L. Temporomandibular joint involvement and dental occlusion in a group of adults with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand*. 1983; 41(5): 301-309.
307. Seligman DA, Pullinger AG. The role of intercuspal occlusal relationships in temporomandibular disorders: a review. *J Craniomandib Disord*. 1991; 5(2): 96-106.
308. Brandt D. Temporomandibular disorders and their association with morphologic malocclusion in children. In: Carlson DS, McNamara JA Jr, Ribbens KA, eds. *Developmental aspects of temporomandibular joint disorders*. Ann Arbor: 1985. Center for Human Growth and Development, University of Michigan.
309. Jacobson A. The "Wits" appraisal of jaw disharmony. *Am J Orthod*. 197; 67(2): 125-138.
310. Pullinger AG, Seligman DA. Overbite and overjet characteristics of refined diagnostic groups of temporomandibular disorder patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1991; 100(5): 401-415.
311. Pullinger AG, Seligman DA. TMJ osteoarthritis: a differentiation of diagnostic subgroups by symptom history and demographics. *J Craniomandib Disord*. 1987; 1(4): 251-256.
312. Wang MQ, Wue F, He JJ, Chen JH, Chen CS, Raustia A. Missing posterior teeth and risk of temporomandibular disorders. *J Dent Res*. 2009; 88(10): 942-945.
313. Buckingham RB, Braun T, Harinstein DA, Oral K, Bauman D, Bartynski W, et al. Temporomandibular joint dysfunction syndrome: a close association with systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72(5): 514-519.
314. Kavuncu V, Sahin S, Kamanli A, Karan A, Aksoy C. The role of systemic hypermobility and condylar hypermobility in temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Rheumatol Int*. 2006; 26(3): 257-260.
315. Beighton P, Graham R, Bird H. *Hypermobility of joints*. 2nd ed. London: Springer Verlag; 1989.
316. Carter C, Wilkinson J. Persistent Joint Laxity and Congenital Dislocation of the Hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1964; 46: 40-45.
317. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(5): 413-418.
318. Kremenak CR, Kinser DD, Harman HA, Menard CC, Jakobsen JR. Orthodontic risk factors for temporomandibular disorders (TMD). I: Premolar extractions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992; 101(1): 13-20.
319. Kremenak CR, Kinser DD, Melcher TJ, Wright GR, Harrison SD, Ziaja RR, et al. Orthodontics as a risk factor for temporomandibular disorders (TMD). II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992; 101(1): 21-27.

320. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Burgin W, Bragger U, Buser D, et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14(1): 10-17.
321. Houston WJ. The analysis of error in orthodontic measurements. *Am J Orthod.* 83(5): 382-390.
322. Durham J, Exley C, Wassell R, Steele JG. 'Management is a black art'--professional ideologies with respect to temporomandibular disorders. *Br Dent J.* 2007; 202(11): E29; discussion 682-683.
323. Okeson JP. Joint intracapsular disorders: diagnostic and nonsurgical management considerations. *Dent Clin North Am.* 2007; 51(1): 85-103.
324. Slavkin HC. A lifetime of motion: temporomandibular joints. *J Am Dent Assoc.* 1996; 127(7): 1093-1098.
325. Toller PA. Osteoarthritis of the mandibular condyle. *Br Dent J* 1973; 134(6): 223-231.
326. Akerman S, Rohlin S, Kopp S. Bilateral degenerative changes and deviation in form of temporomandibular joints. An autopsy study of elderly individuals. *Acta Odontol Scand* 1984; 42(4): 205-214.
327. Pereira FJ Jr, Lundh H, Westesson PL. Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups. An autopsy investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78(3): 279-287.
328. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC. Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 111(2): e27-34.
329. Manfredini D, Bucci MB, Montagna F, Guarda-Nardini L. Temporomandibular disorders assessment: medicolegal considerations in the evidence-based era. *J Oral Rehabil.* 2011; 38(2): 101-119.
330. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res.* 2015; 94(5): 666-673.
331. LeReche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain.* 1997; 69(1-2): 153-160.
332. Wahlund K. Temporomandibular disorders in adolescents. Epidemiological and methodological studies and a randomized controlled trial. *Swed Dent J Suppl.* 2003; (164): 2-64.
333. Nilsson IM. Reliability, validity, incidence and impact of temporomandibular pain disorders in adolescents. *Swed Dent J Suppl.* 2007; (183): 7-86.
334. De Costen PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(5): 298-307.
335. Kavunku V, Sahin S, Kamanli A, Karan A, Aksoy C. The role of systemic hypermobility and condylar hypermobility in temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Rheumatol Int.* 2006; 26(3): 257-260.
336. Chang TH, Yuh DY, Wu YT, Cheng WC, Lin FG, Shieh YS, et al. The association between temporomandibular disorders and joint hypermobility syndrome: a nationwide population-based study. *Clin Oral Investiga.* 2015; 19(8): 2123-2132.
337. Agerberg G, Bergeholtz A. Craniomandibular disorders in adult populations of West Bothnia, Sweden. *Acta Odontol Scand.* 1989; 47(3): 129-140.
338. McLaughlin RP. Malocclusion and the temporomandibular joint--an historical

- perspective. *Angle Orthod.* 1988; 58(2): 185–191.
339. Becker IM. Occlusion as a causative factor in TMD. Scientific basis to occlusal therapy. *N Y State Dent J.* 1995; 61(9): 54–57.
 340. Marklund S, Wänman A. A century of controversy regarding the benefit or detriment of occlusal contacts on the mediotrusive side. *J Oral Rehabil.* 2000; 27(7): 553–562.
 341. De Boever JA, Carlsson GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. Part I. Occlusal interferences and occlusal adjustment. *J Oral Rehabil.* 2000; 27(5): 367–379.
 342. Greene CS. The etiology of temporomandibular disorders: implications for treatment. *J Orofac Pain.* 2001; 15(2): 93–116.
 343. Türp JC, Schindler H. The dental occlusion as a suspected cause for TMDs: epidemiological and etiological considerations. *J Oral Rehabil.* 2012; 39(7): 502–512.
 344. Parker MW. A dynamic model of etiology in temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1990; 120(3): 283–290.
 345. Le Bell Y, Jämsä T, Korri S, Niemi PM, Alanen P. Effect of artificial occlusal interferences depends on previous experience of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 2002; 60(4): 219–222.
 346. Hansen K, Pancherz H, Petersson A. Long-term effects of the Herbst appliance on the craniomandibular system with especial reference to the TMJ. *Eur J Orthod.* 1990; 12(3): 244–253
 347. Foucart JM, Pajoni D, Carpentier P, Pharaboz C. MRI study of temporomandibular joint disk behaviour in children with hyperpropulsion appliances. *Orthod Fr.* 1998; 69(1): 79–91.
 348. Ruf S, Pancherz H. Long term TMJ effects of Herbst treatment: a clinical and MRI study. *AM J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114(5): 475–483
 349. Ruf S, Pancherz H. Does Bite-Jumping damage the TMJ? A prospective longitudinal clinical and MRI study of Herbst Patients. *Angle Orthod.* 2000; 70(3): 183–199.
 350. Henderson SE, Tudares MA, Almarza AJ. Decreased temporomandibular joint range of motion in a model of early osteoarthritis in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73(9): 1695–1705.
 351. Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, McGuire MK, Russell RG. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature.* 1983; 306(5941): 378–380.
 352. Gatchel RJ, Stowell AW, Wildenstein L, Riggs R, Ellis E 3rd. Efficacy of an early intervention for patients with acute temporomandibular disorder-related pain: a one-year outcome study. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137(3): 339–347.
 353. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol.* 1998; 28(8): 2598–2602.
 354. Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine.* 2016; 77:98–106.
 355. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand J Immunol.* 1998; 47(3): 195–198.
 356. Findlay JM, Middledton MR, Tomlinson I. Genetic Biomarkers of Barrett's

- Esophagus Susceptibility and Progression to Dysplasia and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(1): 25-38.
357. Gough MD, Ackroyd R, Majeed AW, Bird NC. Prediction of malignant potential in reflux disease: are cytokine polymorphisms important? *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(5): 1012-1018.
 358. Hartsfield JK Jr, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic Factors in External Apical Root Resorption and Orthodontic Treatment. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15(2): 115-122.
 359. Schwartz LL. Pain associated with the temporomandibular joint. *J Am Dent Assoc*. 1955; 51(4): 394-397.
 360. Eversole LR, Stone CE, Matheson D, Kaplan H. Psychometric profiles and facial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60(3): 269-274.
 361. Schmitter M, Rammelsberg P, Hassel A. The prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in very old subjects. *J Oral Rehabil*. 2005; 32(7): 467-473.
 362. Caruso S, Storti E, Nota A, Ehsani S, Gatto R. Temporomandibular joint anatomy assessed by CBCT images. *Biomed Res Int*. 2017; 2916953.

9. ANEXOS

ABREVIATURAS

5HTR2A: Gen del receptor 2 A de 5-hidroxitriptamina.

A: Adenosina.

AAOP: American Academy of Orofacial Pain (Academia Americana del Dolor Orofacial).

ADN: Acido desoxirribonucleico.

AHL: Antígeno Humano Leucocitario.

AIC: Artritis reumatoide inducida por colágeno.

AIJ: Artritis idiopática juvenil.

ALPL: Gen codificante de la fosfatasa alcalina.

AMM: Asociación Médica Mundial.

AMPc: Adenosín Monofosfato Cíclico.

ANXA2: Annexin A2.

Ap: Apertura.

AR: Artritis Reumatoide.

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero.

Art: Articular.

ATM: Articulación Temporomandibular.

Av: Avance mandibular.

BGLAP: proteína ósea gamma carboxi-glutámico.

Bilat: Bilateral.

BMP: Proteína morfogenética ósea.

C: Citosina.

CBCT: Cone Beam Computed Tomography (tomografía computarizada de haz cónico).

CD14: Cluster of Differentiation (Cluster de diferenciación).

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

CHST11: Condroitin 4-sulfotransferasa 11.

Ci: Cierre.

COL1A2: Colágeno tipo I alfa 2.

COL4A1: Gen del colágeno tipo IV alfa 1.

cols: colaboradores.

COMT: Gen catecol-O-metiltransferasa.

DC/TMD: Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (Criterios Diagnósticos para los Desórdenes Temporomandibulares).

Dcho: Derecho.

DNA: Deoxyribonucleic Acid.

DTM: Desórdenes temporomandibulares.

DZ: Dicigóticos.

EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

EKR: Proteína quinasa reguladora de señales extracelulares.

FGF-2: Factor de crecimiento de fibroblastos 2.

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos.

Flt-1: Receptor de membrana del factor de crecimiento endotelial vascular.

FNT-ep Factor de Necrosis Tumoral alfa.

FOXP1: Forkhead box protein P1 Gene.

G: Guanina.

GADD45B: Growth Arrest and DNA Damage Inducible Beta.

GDF5: Factor de crecimiento y diferenciación 5.

GRN: Granulins precursor.

h: hiperlaxitud.

IBSP: Sialoproteína ligada a integrina.

IC: Intervalo de Confianza.

IFN- γ : Interferón gamma.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL-1A: Gen Interleuquina 1 alfa.

IL-1Ra: Receptor antagonista de la interleuquina 1.

IL-1 α L Interleuquina-1 alfa.

IL-1 β Interleuquina-1 beta.

IL: Interleuquina.

IL1A: Gen de la interleuquina 1 alfa.

IL1B: Gen Interleuquina 1 beta.

IL1RN: Gen del receptor antagonista de la interleuquina 1.

Inf: Inferior.

ITGB2: Integrin beta-2 precursor.

Izq: Izquierdo.

JCR: Journal of Citation Reports.

JNK: Quinasa c-Jun N-terminal.

k: índice *k*.

kDa: Kilo Dalton.

LAp: Limitación Apertura bucal pretratamiento ortodoncia.

LLp: Limitación Lateralidades pretratamiento ortodoncia.

lm: limitación.

Lm: Linea media.

LTB₄: Leucotrieno B4.

LTC₄: Leucotrieno C4.

MC: Mordida Cruzada.

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos.

MgCl₂: Cloruro de magnesio.

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

mic: máxima intercuspidación.

min: minutos.

MMP: Metaloproteinasas de la matriz extracelular.

MZ: Monocigóticos.

N: Newtons.

NA: Noradrenalina.

NF-For Factor de transcripción nuclear kappa B.

NGF: Factor de crecimiento nervioso.

NIDCR: National Institute of Dental and Craneofacial Research (Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial).

NPA: Neuropeptido A.

NPY: Neuropeptido Y.

NR: No Registrado.

NR3C1: Nuclear Receptor Subfamily 3 group C member 1 gene.

OA-ATM: osteoartritis u osteoartrosis de la articulación temporomandibular.

OA: oestoartritis u osteoastrosis.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ON: Óxido Nítrico.

OP: Osteoporosis.

OPG: Osteoprotegerina.

OPPERA: Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assesment (Estudio Prospectivo de Evaluación y Riesgo del Dolor Orofacial).

OR: Odds Ratio.

p: significancia en análisis de regresión logística binaria.

P38-MAKP: Proteína quinasa activada por mitógeno p38.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PDE4A: Phosphodiesterase 4A Gene.

PDGF: Factor de crecimiento derivado

PG: Prostaglandinas.

PGp: Patología Global pretratamiento ortodoncia.

PGE2: Prostaglandina E2.

PIV: Péptido intestinal vasoactivo.

Post-tto: Postratamiento.

Pre-tto: Pretratamiento.

PTK9: Protein Tyrosine Kinase 9.

RANK: Receptor activador del factor nuclear kappa-beta.

RANKL: Ligando receptor del activador del factor nuclear kappa-beta.

Rc: Relación céntrica.

RDC/TMD: Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (Criterios Diagnósticos para la Investigación de los Trastornos Temporomandibulares).

RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

Rp: Ruido articular pretratamiento ortodoncia.

RUNX2: Factor de transcripción 2 relacionado con RUNT.

S100A4: Proteína de unión a calcio.

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple.

SP: Sustancia P.

SPP1: Secretada fosfoproteína 1.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

T: Timina.

t: trastorno.

TC: Tomografía Computarizada.

TFG- β : Factor de crecimiento transformante beta.

TFG- β 1: factor de crecimiento transformante beta 1.

TFN- α F Factor de necrosis tumoral alfa.

TIMPs: Inhibidores tisulares de metaloproteinasas de la matriz.

TMJ: Temporomandibular Joint.

TTM: Trastornos Temporomandibulares.

TWIST1: Factor de transcripción Twist.

Unilat: Unilateral.

US: Ultrasonografía.

VACM1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (molécula de adhesión celular vascular 1)

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

VIP: Péptido Intestinal Vasoactivo.



59 CONGRESO
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ORTODONCIA

OVIEDO'13

5, 6, 7 y 8 de junio de 2013

La Sociedad Española de Ortodoncia certifica que:

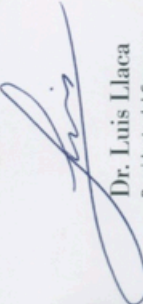
Elena Sánchez Borrego

ha presentado la Comunicación Oral

*REGULACIÓN MOLECULAR DE LA DEGENERACIÓN ARTICULAR
Y LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES*

en la **59ª Reunión de la Sociedad Española de Ortodoncia**,
celebrada en Oviedo del 5 al 8 de junio de 2013




Dr. Luis Llaca
Presidente del Congreso



I JORNADAS AVANCES CLÍNICOS EN ORTODONCIA



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN ORAL

Título: Disfunción temporomandibular en clase II

Presentado por: Dña. Elena Sánchez Borrego

Vº Bº
Presidente Comité Organizador
D. Alejandro Iglesias Linares



Vº Bº
Grupo de Investigación Estomatología Infantil y
Ortodoncia
D. Enrique Solano Reina



60 Congreso
Sociedad Española
de Ortodoncia

ISLANTILLA 2014
4, 5, 6 y 7 de junio

SEDO
Sociedad Española
de Ortodoncia
y Ortopedia Dentofacial
www.sedo.es

La Sociedad Española de Ortodoncia certifica que:

Elena Sánchez Borrego

ha presentado el Póster

DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR EN ORTODONCIA: ¿UN CONFLICTO?

en el **60 Congreso de la Sociedad Española de Ortodoncia**,
celebrado en Islantilla del 4 al 7 de junio de 2014

Dr. José Mª Llamas Carreras
Presidente del Congreso

SEDO
Sociedad Española
de Ortodoncia
y Ortopedia Dentofacial



27, 28, 29 y 30 de mayo del 2015

La Sociedad Española de Ortodoncia certifica que:

Elena Sánchez Borrego

ha presentado el Póster

*FACTORES ETIOLÓGICOS PRE-ORTODÓNCICOS EN LA DIFUSIÓN DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR*

en el **61 Congreso de la Sociedad Española de Ortodoncia**
Celebrado en Toledo del 27 al 30 de mayo de 2015

Dr. Ángel Alonso Tasso
Presidente del Congreso



CERTIFICADO PÓSTER

Briones Rodríguez, Rocío; Salcedo Lara, María; Sánchez Borrego, Elena; Iglesias Linares, Alejandro; Solano Reina, Enrique

Han participado como autores del Póster titulado: ATM Y SU SINTOMATOLOGÍA MOTIVADA POR LA PRESENCIA DE DIVERSOS FACTORES DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS, presentado en el **62 Congreso de la Sociedad Española de Ortodoncia** celebrado en el Centro de Convenciones del Hotel Barceló Sevilla Renacimiento del 1 al 4 de junio de 2016, y declarado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Se certifica para que conste a los efectos curriculares oportunos.

Sevilla, 4 de junio de 2016

Eduardo Espinar Escalona
Presidente del Comité Organizador



Juan Carlos Pérez Varela
Presidente de la Comisión Científica